



# Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares: versión resumida

Grupo de Trabajo sobre Diabetes y Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)

y de la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD)

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Lars Rydén (coordinador, Suecia)\*, Eberhard Standl, (coordinador, Alemania)\*, Malgorzata Bartnik (Polonia), Greet Van den Berghe (Bélgica), John Betteridge (Reino Unido), Menko-Jan de Boer (Holanda), Francesco Cosentino (Italia), Bengt Jönsson (Suecia), Markku Laakso (Finlandia), Klas Malmberg (Suecia), Silvia Priori (Italia), Jan Östergren (Suecia), Jaakko Tuomilehto (Finlandia) e Inga Thrainsdottir (Islandia)

Otros colaboradores: Ilse Vanhorebeek (Bélgica), Marco Stramba-Badiale (Italia), Peter Lindgren (Suecia) y Qing Qiao (Finlandia)

Comité de la Sociedad Europea de Cardiología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC): Silvia G. Priori (coordinadora, Italia), Jean-Jacques Blanc (Francia), Andrzej Budaj (Polonia), John Camm (Reino Unido), Veronica Dean (Francia), Jaap Deckers (Holanda), Kenneth Dickstein (Noruega), John Lekakis (Grecia), Keith McGregor (Francia), Marco Metra (Italia), João Morais (Portugal), Ady Osterspey (Alemania), Juan Tamargo (España) y José Luis Zamorano (España)

Revisores del documento: Jaap W. Deckers (coordinador de revisión), Michel Bertrand (Francia), Bernard Charbonnel (Francia), Erland Erdmann (Alemania), Ele Ferrannini (Italia), Allan Flyvbjerg (Dinamarca), Helmut Gohlke (Alemania), José Ramón González Juanatey (España), Ian Graham (Irlanda), Pedro Filipe Monteiro (Portugal), Klaus Parhofer (Alemania), Kalevi Pyörälä (Finlandia), Itamar Raz (Israel), Guntram Schernthaner (Austria), Massimo Volpe (Italia) y David Wood (Reino Unido)

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

Preámbulo .....	2	Tratamiento para la reducción del riesgo cardiovascular .....	15
Introducción .....	2	Tratamiento de la enfermedad cardiovascular ...	26
Definición, clasificación y cribado de las alteraciones diabéticas y prediabéticas de la glucosa .....	4	Insuficiencia cardíaca y diabetes .....	34
Epidemiología de la diabetes, alteraciones en el metabolismo de la homeostasis de la glucosa y riesgo cardiovascular .....	8	Arritmias: fibrilación auricular y muerte súbita ..	36
Identificación de sujetos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular o diabetes ....	12	Enfermedad periférica y cerebrovascular .....	40
		Cuidados intensivos .....	43
		Economía sanitaria y diabetes .....	45
		Bibliografía .....	46

\*Correspondencia: Lars Rydén. Department of Cardiology. Karolinska University Hospital Solna. SE-171 76 Estocolmo. Suecia. Correo electrónico: lars.ryden@ki.se  
Eberhard Standl. Department of Endocrinology. Munich Schwabing Hospital. D-80804 Munich, Alemania. Correo electrónico: eberhard.standl@lrz.uni-muenchen.de  
Las «Guías de Práctica Clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular» están acreditadas por el European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC) para la obtención de 2 horas de créditos de Educación Médica Continuada (External CME). Cada participante deberá solicitar únicamente los créditos correspondientes a las horas dedicadas a esta actividad educativa. La EBAC cumple los estándares de calidad del European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), organismo dependiente de la European Union of Medical Specialists (UEMS). En cumplimiento de las guías EBAC/EACCME, todos los autores participantes en este programa han declarado los conflictos potenciales de interés que pudieran afectar a la imparcialidad de este artículo. El comité organizador es responsable de garantizar que todos los conflictos potenciales de interés relevantes a este programa se pongan en conocimiento de los participantes antes del desarrollo de las actividades de educación médica continuada (CME). Los formularios de preguntas de la CME relativas a este artículo están disponibles en la versión electrónica del *European Heart Journal*.

El contenido de esta Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) ha sido publicado para uso personal y educativo solamente. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a Oxford University Press, editora del *European Heart Journal* y representante autorizada de la ESC para estas cuestiones.

**Responsabilidad.** Esta guía recoge la opinión de la ESC/EASD y ha sido elaborada tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponible hasta la fecha. Se espera que los profesionales de la salud la tengan en consideración a la hora de tomar decisiones clínicas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

© 2007 The European Society of Cardiology y European Association for the Study of Diabetes (EASD). Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones contactar con: journals.permissions@oxfordjournals.org

Los comentarios-annotaciones (\*) incluidos en esta traducción de las Guías han sido realizados por el Dr. José Ramón González-Juanatey (A Coruña, España).

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos tienen como objetivo presentar recomendaciones basadas en todas las evidencias relevantes sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que experimenta una determinada enfermedad, teniendo en cuenta no sólo el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concreto. Las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para la elaboración de guías de práctica clínica se pueden encontrar en la página web de la ESC (\*).

De forma resumida, para este proceso la ESC selecciona a una serie de expertos en un tema concreto para elaborar una evaluación extensa y crítica del uso de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, así como valorar los riesgos y los beneficios de las estrategias recomendadas para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad específica. El peso de la evidencia a favor o en contra de un procedimiento o tratamiento específico se evalúa de acuerdo con escalas predefinidas para la clasificación de las recomendaciones y los niveles de evidencia, como se expresa más adelante. Una vez los expertos del Grupo de Trabajo finalizan y aprueban el documento, éste se envía a especialistas externos para su revisión. En caso necesario, el documento se somete a una última revisión antes de ser finalmente aprobado por el Comité para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica y por los miembros seleccionados del comité ejecutivo de la ESC.

El Comité para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos elaborados por los grupos de trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. Se solicita a los expertos seleccionados para estos paneles que faciliten una declaración sobre todas sus posibles relaciones que puedan ser consideradas como causa de un conflicto de interés real o potencial. Estos formularios se guardan en forma de ficheros en la Casa Europea del Corazón, la sede central de la ESC. El Comité es responsable también de la aprobación de las Guías de Práctica Clínica, los Documentos de Consenso y sus comunicados.

(\*) Recomendaciones para la elaboración de guías de práctica clínica de la ESC en [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

### Clases de recomendaciones

Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento.
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.

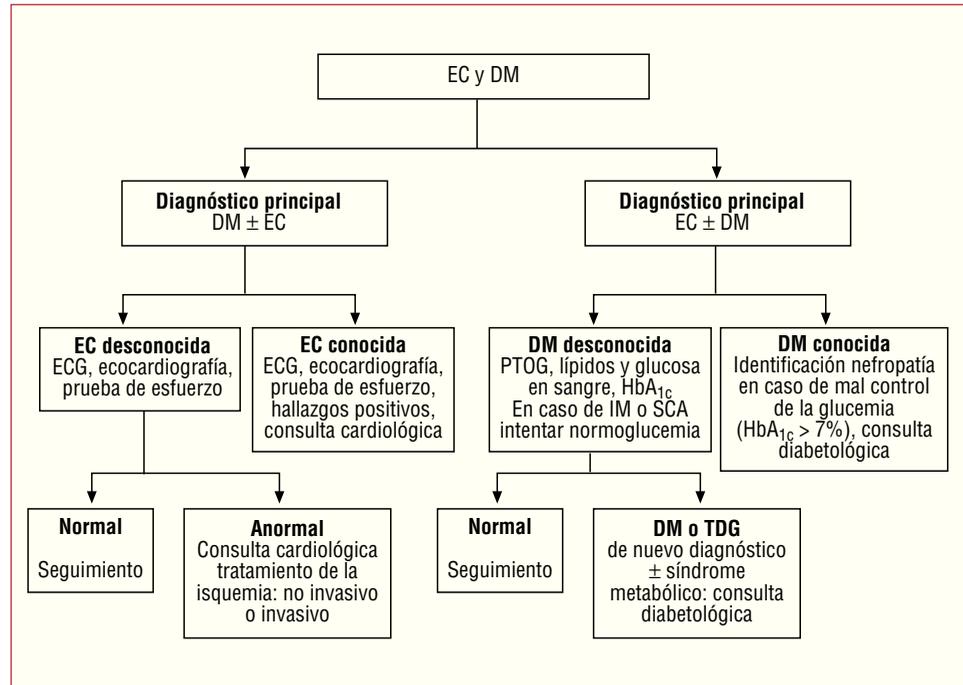
### Niveles de evidencia

A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis.
B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados.
C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes y las enfermedades cardiovasculares (ECV) aparecen con frecuencia como las dos caras de una misma moneda: la diabetes mellitus (DM) ha sido considerada como equivalente de enfermedad coronaria y, de forma inversa, muchos pacientes con enfermedad coronaria establecida presentan diabetes o sus estadios preliminares. Por ello, ha llegado el momento de que diabetólogos y cardiólogos unan sus fuerzas para mejorar la calidad del diagnóstico y el tratamiento de millones de pacientes que experimentan ECV y metabólicas. Esta nueva perspectiva cardiometabólica no sólo es de suma importancia para el bienestar de dichos pacientes, sino que también es fundamental para el progreso en los campos de la cardiología y la diabetología, además de la prevención.

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) han aceptado este reto y han desarrollado conjuntamente guías de práctica clínica basadas en la evidencia para la diabetes y las ECV. Se invitó a expertos en ambos campos a formar parte del Grupo de Trabajo. En la figura 1 se ilustra el planteamiento central del grupo. Se desarrolló un algoritmo para la detección de las ECV en pacientes con diabetes y, viceversa, enfermedades metabólicas en pacientes con enfermedad coronaria, y se sentaron las bases para un tratamiento conjunto adecuado.



**Fig. 1.** Algoritmo de investigación para los pacientes con enfermedad coronaria (EC) y diabetes mellitus (DM). (\*)

Este resumen ejecutivo, una versión abreviada del texto completo, está dirigida a los médicos en ejercicio. El documento se centra en los antecedentes y las referencias más relevantes que apoyan las recomendaciones sugeridas. Para una información más detallada consulte el texto completo. La numeración de las referencias es similar en ambas versiones. Sin embargo, la numeración de las figuras y las tablas que aparecen por orden numérico en este resumen ejecutivo no coinciden necesariamente con las del texto completo. La versión completa de esta guía incluye también un capítulo en el que se describen detalladamente las relaciones fisiopatológicas entre las alteraciones de la glucosa y las ECV, además de amplia información sobre los aspectos económicos de la diabetes y las ECV. El texto completo de esta guía se puede consultar en las páginas web de la ESC y la EASD ([www.escardio.org](http://www.escardio.org) y [www.easd.org](http://www.easd.org)).

Los coordinadores del Grupo de Trabajo consideran un privilegio haber trabajado con los mejores especialistas en este campo y ofrecer esta guía a la comunidad de cardiólogos y diabetólogos. Queremos agradecer también a todos los miembros del Grupo de Trabajo el haber compartido generosamente su conocimiento y a los revisores, su valiosa aportación. Queremos agradecer especialmente al Profesor Carl Erik Mogensen sus

consejos en los capítulos dedicados a la enfermedad renal diabética y la microalbuminuria. Queremos agradecer también a la ESC y a la EASD la posibilidad de realizar esta guía. Por último, queremos expresar nuestro reconocimiento al equipo de Guías de Práctica Clínica de la Casa del Corazón, especialmente a Verónica Dean, por su inestimable apoyo.

Estocolomo y Munich, Septiembre 2006

Prof. Lars Rydén, Presidente anterior de la ESC

Prof. Eberhard Standl, Vicepresidente de la EASD

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La definición y la clasificación diagnóstica de la diabetes y estados prediabéticos se basarán en el grado de riesgo de subsiguientes complicaciones cardiovasculares.	I	B
Los estadios iniciales de hiperglucemia y diabetes tipo 2 asintomática se pueden diagnosticar mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa, que ofrece tanto las concentraciones de glucosa en ayunas como a las 2 h de la administración de glucosa.	I	B
El cribado inicial para la diabetes tipo 2 potencial se puede realizar eficazmente mediante una puntuación no invasiva de riesgo combinada con una PTOG diagnóstica en los pacientes con valores de riesgo alto.	I	A

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

(\*) Aunque debe reconocerse la utilidad clínica del algoritmo propuesto en la figura 1, la realización de un estudio ecocardiográfico y, en particular, prueba de esfuerzo a todo paciente diabético, aunque deseable, podría ser poco viable en nuestro actual sistema sanitario. En este importante grupo de pacientes deberán intensificarse las medidas generales (farmacológicas y no farmacológicas) dirigidas a reducir su riesgo cardiovascular procurando alcanzar los diferentes objetivos de control y reservarse las pruebas complementarias cardiológicas para pacientes seleccionados en función de sus características clínicas.

## DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y CRIBADO DE LAS ALTERACIONES DIABÉTICAS Y PREDIABÉTICAS DE LA GLUCOSA

La DM es una alteración metabólica de etiología múltiple caracterizada por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas, con una secuencia de defectos en la secreción o la acción de la insulina, o una combinación de ambas<sup>1</sup>. La diabetes de tipo 1 (DM1) se debe a la ausencia prácticamente completa de producción pancreática de insulina endógena, mientras que en la diabetes de tipo 2 (DM2) el aumento de glucosa en sangre se debe a una combinación de factores como la predisposición genética, una dieta poco saludable, la inactividad física y el aumento de peso con distribución central, que producen complejos procesos fisiopatológicos. La DM se asocia con el desarrollo de daños orgánicos específicos a largo plazo producidos por la enfermedad microvascular (complicaciones diabéticas). Los pacientes con diabetes también presentan un alto ries-

**TABLA 1. Criterios utilizados para la clasificación del metabolismo de la glucosa según la OMS (1999) y la ADA (1997 y 2003) (valores expresados como glucosa venosa plasmática)**

Categoría	Fuente	Criterios de clasificación (mmol/l [mg/dl])
Regulación normal de la glucosa	OMS	GPA < 6,1 (110) + 2 h GP < 7,8 (140)
	ADA (1997)	GPA < 6,1 (110)
	ADA (2003)	GPA < 5,6 (100)
Glucemia alterada en ayunas (GAA)	OMS	GPA ≥ 6,1 (110) y < 7,0 (126) + 2 h GP < 7,8 (140)
	ADA (1997)	GPA ≥ 6,1 (110) y < 7,0 (126)
	ADA (2003)	GPA ≥ 5,6 (100) y < 7,0 (126)
Tolerancia disminuida a la glucosa (TDG)	OMS	GPA < 7,0 (126) + 2 h GP ≥ 7,8 y < 11,1 (200)
Alteraciones de la homeostasis de la glucosa	OMS	GAA o TDG
	Diabetes mellitus (DM)	OMS
	ADA (1997)	GPA ≥ 7,0 (126)
	ADA (2003)	GPA ≥ 7,0 (126)

GPA: glucemia plasmática en ayunas; 2 h GP: valor de glucosa plasmática 2 horas después de la administración de glucosa (1 mmol/l = 18 mg/dl). La tolerancia disminuida a la glucosa TDG sólo se puede diagnosticar mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Esta prueba se realiza por la mañana, después de 8-14 h de ayuno; se toma una muestra de sangre antes y otra muestra 120 min después de la administración de 75 g de glucosa diluida en 250-300 ml de agua durante 5 min (el tiempo se contabiliza desde que el paciente comienza a beber).

**TABLA 2. Clasificación etiológica de las alteraciones de la glucemia<sup>a</sup>**

Tipo 1 (destrucción de células beta, que conlleva una deficiencia absoluta de insulina)
Autoinmunitaria
I idiopática
Tipo 2 (puede abarcar desde una resistencia a la insulina con deficiencia relativa de insulina a un defecto predominante de secreción con/sin resistencia a la insulina)
Otros tipos específicos
Defectos genéticos de la célula beta
Defectos genéticos en la acción de la insulina
Enfermedades que afectan al páncreas exocrino
Endocrinopatías
Inducida por fármacos o sustancias químicas (cortisona, antidepresivos, bloqueadores beta, tiacida, etc.)
Infecciones
Formas infrecuentes de diabetes autoinmunitaria
Otros síndromes que a veces se asocian con la enfermedad (síndrome de Down, ataxia de Friedreich, síndrome de Klinefelter, síndrome de Wolfram)
Diabetes gestacional <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Se anticipa que, al tiempo que se descubran subtipos adicionales de diabetes, éstos serán clasificados en la categoría correspondiente.

<sup>b</sup>Incluye la categoría anterior de tolerancia disminuida a la glucosa (TDG) gestacional y la diabetes gestacional.

go de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y periférica.

### Definición y clasificación de la diabetes

Los criterios para las alteraciones del metabolismo de la glucosa establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>4,5</sup> y la American Diabetes Association (ADA)<sup>6,7</sup> aparecen detallados en la tabla 1.

La clasificación de la diabetes (tabla 2) incluye las categorías etiológicas y los distintos estadios clínicos de hiperglucemia<sup>8</sup>. Se han identificado 4 categorías principales: DM1, DM2, otros tipos específicos de diabetes y diabetes gestacional, descritas en el documento de la OMS<sup>4</sup>.

**Diabetes de tipo 1.** Se caracteriza por una deficiencia de la insulina debida a lesiones destructivas de las células beta del páncreas; ocurre típicamente en sujetos jóvenes, aunque puede aparecer a cualquier edad<sup>9</sup>. Las personas con anticuerpos contra las células beta del páncreas, como los anticuerpos a la descarboxilasa del ácido glutámico, es probable que desarrollen diabetes insulino dependiente, bien de aparición aguda, bien de progresión lenta<sup>10,11</sup>.

**Diabetes de tipo 2.** Está causada por la disminución de secreción de insulina y una disminución de la sensibilidad a ésta. Las primeras fases de la DM2 se caracterizan por la resistencia a la insulina, la cual provoca una excesiva hiperglucemia posprandial. A esto le sigue un deterioro de la primera fase de la respuesta insulínica al aumento de la concentración de glucosa en sangre<sup>12</sup>. La DM2, que afecta a más del 90% de los

**TABLA 3. Conversión de factores entre el plasma y otros vehículos para la determinación de las concentraciones de glucosa**

---

Glucosa plasmática (mmol/l) = 0,558 + 1,119 x glucosa total en sangre (mmol/l)
Glucosa plasmática (mmol/l) = 0,102 + 1,066 x glucosa capilar (mmol/l)
Glucosa plasmática (mmol/l) = -0,137 + 1,047 x glucosa sérica (mmol/l)

---

adultos con diabetes, se desarrolla típicamente en la edad adulta. Los pacientes son, en general, obesos y físicamente inactivos.

*Diabetes gestacional.* Esta categoría incluye cualquier alteración de la glucosa que se presenta durante el embarazo y desaparece tras el parto. Aproximadamente el 70% de las mujeres con diabetes gestacional desarrollará diabetes a lo largo de su vida<sup>13</sup>.

Los criterios establecidos por la OMS<sup>4</sup> y la ADA<sup>7</sup> para la clasificación clínica de la diabetes están siendo revisados por la OMS. En plazo breve se introducirán los nuevos criterios actualizados. Las recomendaciones de la OMS para la clasificación del metabolismo de la glucosa se basan en la determinación de las concentraciones de glucosa en ayunas y tras 2 h de la administración de glucosa; en caso de ausencia de hiperglucemia franca se recomienda la realización de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) estándar con 75 g de glucosa<sup>4</sup>. Inicialmente, los puntos de corte para la diabetes según las concentraciones de glucosa en ayunas y 2 h después de la sobrecarga oral se establecieron en los valores en los que empezaba a aumentar la prevalencia de la retinopatía diabética, una complicación específica de la hiperglucemia. Sin embargo, aunque las enfermedades macrovasculares constituyen una causa importante de muerte en los pacientes con DM2 y tolerancia disminuida a la glucosa (TDG), esta entidad no ha sido considerada en la clasificación. El National Diabetes Data Group<sup>2</sup> y la OMS<sup>3</sup> acuñaron el término «tolerancia disminuida a la glucosa», una categoría intermedia entre la tolerancia normal a la glucosa y la diabetes. La ADA<sup>6</sup> y la OMS<sup>4</sup> propusieron algunos cambios en los criterios diagnósticos de la diabetes e introdujeron una nueva categoría llamada «glucemia alterada en ayunas» (GAA). Recientemente, la ADA redujo el punto inferior de corte para la GAA de 6,1 a 5,6 mmol/l<sup>7</sup>, aunque esta medida ha sido criticada y no ha sido adoptada todavía por el grupo de expertos de la OMS, que recomienda que se mantengan los valores establecidos por la OMS en su informe consultivo de 1999. Estos criterios fueron revisados por un nuevo grupo de expertos de la OMS en 2005.

Al objeto de unificar criterios sobre las determinaciones de glucosa, se ha recomendado la utilización de plasma como espécimen de elección. La mayoría de

los equipos están preparados para utilizar sangre entera, venosa o capilar. Los puntos de corte para estos medios han sido claramente establecidos<sup>15</sup>, como se describen en la tabla 3.

Las categorías del metabolismo de la glucosa clasificadas según los valores de glucemia plasmática en ayunas (GPA) pueden diferir de las que se basan en los valores obtenidos 2 h después de la sobrecarga de glucosa. Para tener una GPA normal se requiere la capacidad de mantener una adecuada secreción basal de insulina y una correcta sensibilidad hepática a la insulina que permita controlar la producción hepática de glucosa. En la PTOG, la respuesta normal a la absorción de la carga de glucosa consiste tanto en la supresión de la producción hepática de glucosa como en el aumento de la captación hepática y del músculo esquelético de glucosa. Para mantener los valores de glucosa tras la sobrecarga en un rango normal es necesaria una buena respuesta secretora de las células beta (en cantidad y tiempo), combinada con una adecuada sensibilidad hepática y muscular a la insulina<sup>1,16,17</sup>.

### Hemoglobina glucosilada

La hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), una herramienta útil para medir la eficacia del tratamiento hipoglucemiante, permite resumir de forma integral las variaciones circadianas de la glucemia durante las 6-8 semanas precedentes, período equivalente a la vida media de los eritrocitos<sup>18</sup>. Hasta el momento no se ha recomendado la HbA<sub>1c</sub> como prueba diagnóstica para la diabetes. La HbA<sub>1c</sub> no es una prueba sensible en rangos inferiores. Una HbA<sub>1c</sub> normal no excluye la presencia de diabetes o TDG.

### Marcadores de las alteraciones del metabolismo de la glucosa

La ausencia de un marcador biológico, único e identificado, que permita separar a las personas con GAA, TDG o diabetes de las personas con un metabolismo normal de la glucosa representa una dificultad a la hora del diagnóstico de la diabetes. Se ha discutido el uso de la retinopatía diabética, aunque esta afección se hace evidente solamente después de varios años de exposición a la hiperglucemia<sup>1,5-10</sup>. Hasta el momento, no se han considerado la mortalidad total y las ECV para definir las categorías de la glucosa que conllevan un riesgo significativo. No obstante, una gran mayoría de pacientes con diabetes muere de ECV, y las alteraciones asintomáticas del metabolismo de la glucosa duplican la mortalidad y el riesgo de presentar un infarto de miocardio (IM) y accidentes cerebrovasculares (ACV). Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes con DM2 desarrolla ECV, una complicación de la diabetes más grave y costosa que la retinopatía, se

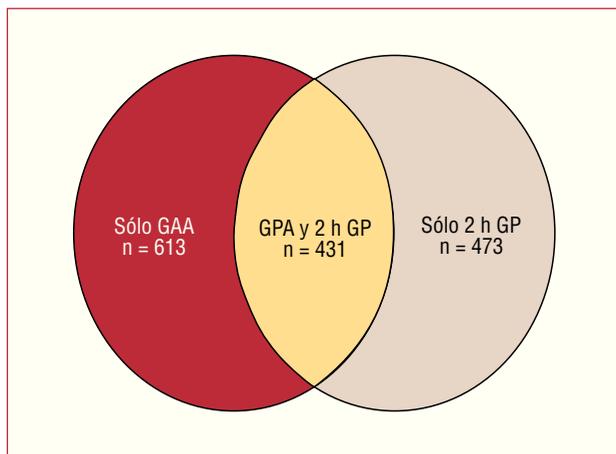
debería tener en cuenta las ECV al definir los puntos de corte de la glucosa.

### Comparaciones entre la glucosa plasmática en ayunas y 2 horas después de la sobrecarga de glucosa

En el estudio DECODE se ha demostrado que el riesgo de mortalidad en personas con valores elevados de GPA está relacionado con un aumento concomitante de la glucosa 2 h después de la sobrecarga de glucosa<sup>15,19,20</sup>. Por ello, el punto de corte actual para la diabetes sobre la base de una concentración de glucosa  $\geq 11,1$  mmol/l 2 h después de la sobrecarga de glucosa podría ser demasiado alto. Se ha observado que, aunque unos valores de GPA de 7,0 mmol/l y de 11,1 mmol/l 2 h después de la sobrecarga de glucosa pueden corresponder a un mismo individuo, con frecuencia no coinciden. En el estudio DECODE<sup>21</sup>, que incluía a pacientes con diabetes según uno de los 2 criterios de forma aislada o a la combinación de ambos, sólo el 28% de los pacientes cumplía ambos criterios, el 40% el de glucosa en ayunas y el 31% el de glucosa 2 h después de la sobrecarga. Entre los pacientes que cumplían el criterio de glucosa 2 h después de la sobrecarga, el 52% no cumplía el criterio de glucosa en ayunas, y el 59% de los que cumplían el criterio de glucosa en ayunas no cumplía el de glucosa 2 h después de la sobrecarga (fig. 2).

### Cribado de la diabetes no diagnosticada

Las últimas estimaciones señalan que 195 millones de personas en todo el mundo tienen diabetes. Se calcula que este número aumentará a 330, o incluso

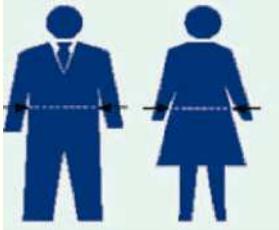


**Fig. 2.** Los valores de glucemia en ayunas y tras la administración de glucosa permiten identificar distintos tipos de individuos con diabetes asintomática, glucemia alterada en ayunas (GAA), glucemia plasmática en ayunas (GPA) y glucemia plasmática (GP) 2 horas después de la administración de glucosa. Adaptado del estudio DECODE<sup>21</sup>.

a 500 millones, en 2030<sup>23,24</sup>. Hasta un 50% de los pacientes con diabetes de tipo 2 no ha sido diagnosticado<sup>21,22,34</sup> debido a que permanecen asintomáticos durante muchos años. La identificación de estos pacientes representa una cuestión importante para la salud pública y la práctica clínica diaria. El estudio masivo para la identificación de la diabetes asintomática no se ha recomendado debido a la falta de datos que garanticen que el pronóstico de dichos pacientes mejore con la detección precoz de la enfermedad y su tratamiento<sup>25,26</sup>. Sobre la base de evidencias indirectas se ha señalado que el estudio de la población podría ser beneficioso, ya que aumentaría la posibilidad de prevención de complicaciones cardiovasculares. Además, las personas con TDG podrían beneficiarse de los cambios en el estilo de vida o del tratamiento farmacológico para reducir o retrasar la evolución de la diabetes<sup>27</sup>.

### Identificación de individuos con alto riesgo de diabetes

Con frecuencia, las personas con alto riesgo de desarrollar diabetes y las que tienen diabetes asintomática desconocen el riesgo al que están expuestas. Aunque hasta ahora se ha prestado atención a la detección de la diabetes de tipo 2 no diagnosticada, el interés por las alteraciones del metabolismo de la glucosa de menor grado, que comparten los mismos factores de riesgo que la DM2, es reciente. Hay 3 aproximaciones generales para la detección precoz de la diabetes: a) la medición de la glucosa en sangre para determinar explícitamente la prevalencia de alteraciones de la homeostasis de la glucosa, estrategia que detectaría también la diabetes no diagnosticada; b) el uso de las características demográficas y clínicas, y las pruebas previas de laboratorio para determinar la posibilidad futura de incidencia de la diabetes, una estrategia que no establece claramente el estado glucémico actual del paciente, y c) la recogida de datos, mediante cuestionarios, acerca de la presencia y el grado de diversos factores etiológicos asociados a la DM2, una estrategia que tampoco permite establecer claramente el estado glucémico actual del paciente. Las dos últimas estrategias se pueden utilizar para el estudio de la población como herramientas primarias y coste-eficientes, con el objeto de identificar el subgrupo poblacional en el que pueden realizarse pruebas de determinación de la glucemia con buen rendimiento. La segunda opción está especialmente indicada para determinados grupos, como pacientes con ECV previa y mujeres que han tenido diabetes gestacional, mientras que la tercera opción es más adecuada para la población general (fig. 3). En las tres estrategias se hace necesaria la determinación de la glucemia como un segundo paso, para definir con precisión las alteraciones de la homeostasis de la glucosa, ya que el cribado inicial no es una prueba diagnóstica.

									
Formulario para la evaluación del riesgo de la diabetes tipo 2									
Rodee con un círculo lo que corresponda y sume los puntos									
<b>1. Edad</b> 0 p Menos de 45 años 2 p Entre 45-54 años 3 p Entre 55-64 años 4 p Más de 64 años	<b>6. ¿Ha tomado usted medicación para la hipertensión con regularidad?</b> 0 p No 2 p Sí								
<b>2. Índice de masa corporal</b> 0 p Menos de 25 kg/m <sup>2</sup> 1 p Entre 25-30 kg/m <sup>2</sup> 3 p Más de 30 kg/m <sup>2</sup>	<b>7. ¿Le han encontrado alguna vez niveles altos de glucosa en sangre, por ejemplo, en un examen médico, durante una enfermedad, durante el embarazo?</b> 0 p No 5 p Sí								
<b>3. Perímetro de la cintura medido debajo de las costillas (normalmente a la altura del ombligo)</b> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;">Varones</td> <td style="text-align: center;">Mujeres</td> </tr> <tr> <td>0 p Menos de 94 cm</td> <td>Menos de 80 cm</td> </tr> <tr> <td>3 p 94-102 cm</td> <td>80-88 cm</td> </tr> <tr> <td>4 p Más de 102 cm</td> <td>Más de 88 cm</td> </tr> </table>	Varones	Mujeres	0 p Menos de 94 cm	Menos de 80 cm	3 p 94-102 cm	80-88 cm	4 p Más de 102 cm	Más de 88 cm	<b>8. ¿A algún miembro de su familia cercana o a algún familiar le han diagnosticado diabetes (tipo 1 o tipo 2)?</b> 0 p No 3 p Sí: abuelos, tíos o primos hermanos (pero no: padres, hermanos o hijos) 5 p Sí: padres, hermanos o hijos propios
Varones	Mujeres								
0 p Menos de 94 cm	Menos de 80 cm								
3 p 94-102 cm	80-88 cm								
4 p Más de 102 cm	Más de 88 cm								
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>Escala de riesgo total</b>  <input type="checkbox"/> El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 durante los próximos 10 años es  <b>Menos de 7 p</b> <b>Bajo:</b> se estima que 1 de cada 100 pacientes desarrollará la enfermedad  <b>7-11 p</b> <b>Ligeramente elevado:</b> se estima que 1 de cada 25 pacientes desarrollará la enfermedad  <b>12-14 p</b> <b>Moderado:</b> se estima que 1 de cada 6 pacientes desarrollará la enfermedad  <b>15-20 p</b> <b>Alto:</b> se estima que 1 de cada 3 pacientes desarrollará la enfermedad  <b>Más 20 p</b> <b>Muy alto:</b> se estima que 1 de cada 2 pacientes desarrollará la enfermedad                 </div>								
<b>4. ¿Normalmente practica usted 20 minutos de actividad física en el trabajo y/o en su tiempo libre (incluida la actividad diaria normal)?</b> 0 p Sí 2 p No									
<b>5. ¿Con cuánta frecuencia come usted vegetales, frutas o bayas (como fresas, frambuesas, etc.)?</b> 0 p Todos los días 1 p No todos los días									

**Fig. 3.** Score de riesgo FINDRISC (FINish Diabetes Risk Score) para evaluar el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 durante 10 años en adultos. Modificada por Lindstrom y Tuomilehto<sup>31</sup>. Disponible en: [www.diabetes.fi/english](http://www.diabetes.fi/english)

Se buscará un equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad de las 3 estrategias. El problema de un diagnóstico erróneo sólo atañe a la primera estrategia, ya que en las otras dos se manejan factores de riesgo alto, menos proclives al error y que por sí mismos obligan a modificar el estilo de vida<sup>25</sup>. La realización de más determinaciones de la glucemia ofrece

una información más explícita sobre el estado glucémico, mientras que un número menor de pruebas resultará en más incertidumbre. Si una estrategia no incluye la PTOG en ninguna de las fases, no se podrá determinar la tolerancia individual a la glucosa. Las pruebas de la glucosa en ayunas y la HbA<sub>1c</sub> no revelarán información sobre las oscilaciones de la gluco-

sa después de las comidas o tras una sobrecarga de glucosa.

Es preciso separar 3 escenarios diferentes: a) la población general; b) los sujetos en los que se presuponen alteraciones metabólicas, incluidos los sujetos obesos, hipertensos o los que tienen una historia familiar de diabetes, y c) pacientes con ECV prevalente. Cuando los pacientes con ECV prevalente presentan alteraciones del metabolismo de la glucosa, en la mayoría de los casos el valor de la glucosa después de 2 h de la sobrecarga es el que está elevado, mientras que la glucosa en ayunas generalmente es normal<sup>30</sup>. Por ello, en dichos pacientes se evitará la determinación de la glucosa en ayunas como única prueba. En base a que, por definición, los pacientes con ECV pueden ser considerados de alto riesgo, no es necesaria la realización de un análisis separado de riesgo de diabetes; sin embargo, sí se realizará una PTOG. En cuanto a la población general, la estrategia apropiada consiste en un análisis inicial de riesgo como primera herramienta de cribado, combinado con subsiguientes determinaciones de la glucosa en aquellos individuos considerados de alto riesgo<sup>31</sup>. Esta herramienta predice el riesgo de DM2 durante 10 años con un 85% de precisión y, además, detecta la diabetes asintomática actual y las alteraciones en la tolerancia de la glucosa<sup>32,33</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES, ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La relación entre la hiperglucemia y las ECV se debe ver de forma continua. Por cada incremento del 1% de la HbA <sub>1c</sub> , hay un incremento definido del riesgo de ECV.	I	A
Para las personas con diabetes declarada, el riesgo de ECV aumenta de 2 a 3 veces en los varones y de 3 a 5 veces en las mujeres, comparado con personas sin diabetes.	I	A
Las concentraciones de glucosa posprandial (poscarga) proporcionan más información sobre el riesgo de desarrollo de ECV en el futuro que la glucosa en ayunas, y los valores elevados de glucosa posprandial (poscarga) predicen también un mayor riesgo cardiovascular en sujetos con concentraciones normales de glucosa en ayunas.	I	A
Las perturbaciones del metabolismo de la glucosa conllevan un riesgo particularmente alto de morbilidad y mortalidad cardiovascular en las mujeres, las cuales requieren atención especial.	IIa	B

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## Prevalencia de las categorías de la enfermedad y la edad

### Glucosa plasmática, edad y sexo

La media de los valores de glucosa plasmática tras 2 h de la administración de glucosa aumenta con la edad en las poblaciones europeas, especialmente después de los 50 años. Las mujeres tienen una media significativamente más elevada de concentración de glucosa plasmática después de 2 h que los varones, en particular después de los 70 años, lo cual se debe probablemente a la desventaja de la supervivencia de los varones frente a las mujeres. La media de los valores de GPA aumenta sólo ligeramente con la edad; es más elevada en los varones que en las mujeres de edades comprendidas entre los 30-69 años y es más alta en mujeres de más de 70 años.

### Prevalencia de la diabetes y las alteraciones de la homeostasis de la glucosa

La prevalencia de la diabetes aumenta con la edad hasta los 70 y 80 años, tanto en varones como en mujeres (fig. 4)<sup>14</sup>. La prevalencia es inferior al 10% en sujetos de menos de 60 años y del 10-20% entre los 60 y 69 años; entre las personas de más de 70 años, el 15-20% ha tenido diabetes previamente y en la misma proporción se ha detectado diabetes asintomática. Estos datos indican que el riesgo de diabetes a lo largo de la vida en la población europea es del 30-40%.

La prevalencia de las alteraciones de la homeostasis de la glucosa aumenta linealmente con la edad, pero no así la prevalencia de la glucemia plasmática en ayunas. Entre la población europea de mediana edad, la prevalencia de las alteraciones de la homeostasis de la glucosa es cercana al 15%, mientras que en las personas de edad avanzada es del 35-40%. La prevalencia de diabetes y alteraciones de la homeostasis de la glucosa, definidas por la hiperglucemia aislada después de la sobrecarga, es más elevada en las mujeres que en los varones. Sin embargo, la prevalencia de diabetes y alteraciones de la homeostasis de la glucosa, definidas por la hiperglucemia aislada en ayunas, es superior en varones que en mujeres<sup>14</sup>.

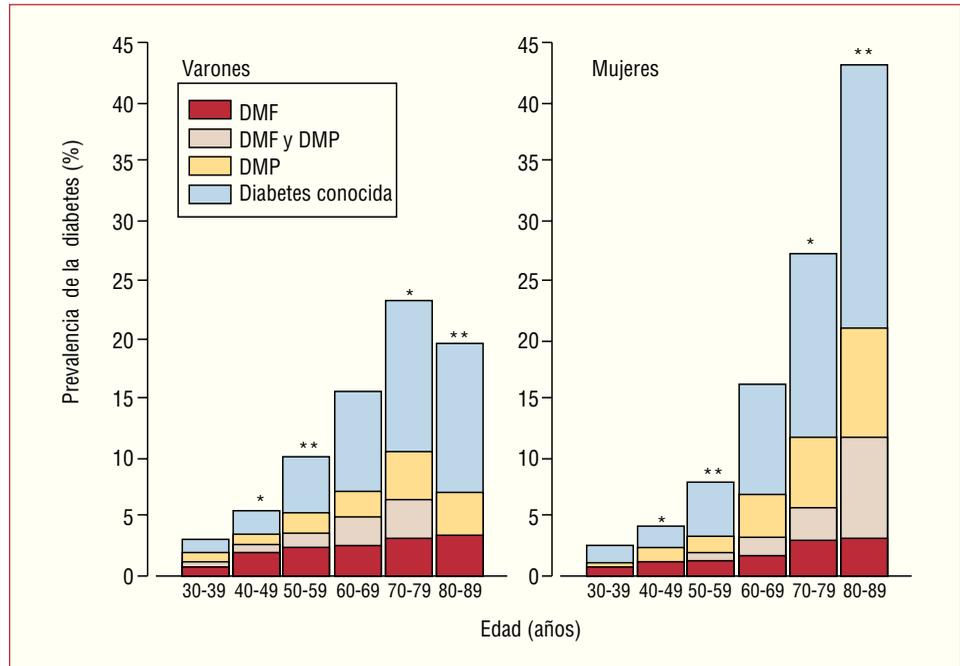
## Diabetes y enfermedad coronaria

La causa más común de muerte entre los europeos adultos con diabetes es la enfermedad coronaria. En diversos estudios se ha demostrado que este grupo tiene un riesgo 2 o 3 veces mayor que las personas sin diabetes<sup>39</sup>. Hay grandes diferencias en la prevalencia de la cardiopatía isquémica en los pacientes con DM1<sup>40</sup> o DM2, y también entre distintos grupos de población. En el estudio EURODIAB IDDM Complication Study, en el que se incluía a 3.250 pacientes con DM1 de 16 países europeos, la prevalencia de las ECV

**Fig. 4.** Prevalencia de la diabetes, específica por edad y sexo, de 13 cohortes de pacientes europeos incluidos en el estudio DECODE<sup>14</sup>.

DMF: diabetes determinada por una glucosa plasmática en ayunas (GPA)  $\geq 7,0$  mmol/l y una glucosa plasmática (GP) 2 h después de la administración de glucosa  $< 11,1$  mmol/l; DMP: diabetes determinada por una GP 2 h después de la administración de glucosa  $\geq 11,1$  mmol/l y una GPA  $< 7,0$  mmol/l; DMF y DMP, diabetes determinada por una GPA  $\geq 7,0$  mmol/l y una GP 2 h después de la administración de glucosa  $\geq 11,1$  mmol/l; diabetes conocida, diabetes previamente diagnosticada.

\* $p < 0,05$  y \*\* $p < 0,001$  para la diferencia de la prevalencia entre varones y mujeres, respectivamente.



fue del 9% en varones y del 10% en mujeres<sup>43</sup>, aumentaba con la edad (del 6% en el grupo de 15-29 años al 25% en el grupo de edades comprendidas entre 45-59 años) y con la duración de la diabetes. En los pacientes con DM1, el riesgo de cardiopatía isquémica aumenta marcadamente con la aparición de nefropatía diabética. Hasta el 29% de los pacientes que han tenido DM1 en la infancia y nefropatía tendrán, después de 20 años de diabetes, cardiopatía isquémica, frente a sólo el 2-3% de pacientes similares pero sin nefropatía<sup>44</sup>.

En varios estudios se ha comparado la magnitud del riesgo de cardiopatía isquémica asociada con historia de DM2 o con la presencia de cardiopatía isquémica previa. En 51.735 mujeres y varones finlandeses de 25-74 años de edad en los que se realizó un seguimiento medio de 17 años, entre los que se contabilizaron 9.201 muertes, las *hazard ratio* (HR) combinadas para la mortalidad coronaria ajustadas a otros factores de riesgo<sup>49</sup> entre varones con diabetes aislada, IM aislado y con ambas enfermedades fueron de 2,1; 4,0 y 6,4, respectivamente, comparado con las de los varones sin ninguna de estas enfermedades. Las HR correspondientes a las mujeres fueron de 4,9, 2,5 y 9,4. Las HR de mortalidad total fueron de 1,8; 2,3 y 3,7 en varones y 3,2; 1,7 y 4,4 en mujeres. Las tasas de mortalidad entre mujeres y varones diabéticos fueron comparables, mientras que entre los varones la mortalidad coronaria fue mucho más elevada. Por ello, una historia de diabetes e IM aumenta notablemente la incidencia de ECV y mortalidad por todas las causas. El efecto relativo de la diabetes fue mayor entre las mujeres, mientras que el efecto relativo de historia de IM fue más importante

entre los varones. El aumento de riesgo de cardiopatía isquémica en sujetos con diabetes se justificó sólo en parte por otros factores de riesgo concomitantes, incluida la hipertensión, la obesidad, la dislipemia y el tabaquismo. Por tanto, el estado diabético o la propia hiperglucemia y sus consecuencias son muy importantes en el aumento de riesgo de cardiopatía isquémica y la mortalidad asociada. El estudio Interheart<sup>160</sup> proporcionó evidencia adicional sobre la importancia de la relación entre la diabetes y el infarto de miocardio. La diabetes aumenta en más de 2 veces el riesgo, tanto en varones como en mujeres, independientemente del grupo étnico al que pertenezcan.

## Alteraciones de la homeostasis de la glucosa y cardiopatía isquémica

### Riesgo cardiovascular e hiperglucemia posprandial

El mayor desacuerdo entre la OMS y la ADA en relación con la clasificación de la homeostasis de la glucosa se refiere a si la diabetes debe ser diagnosticada según las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas o después de 2 horas de la sobrecarga de glucosa. De ahí la importancia de comprender de qué forma se relacionan estas dos entidades con la mortalidad y el riesgo de ECV. En el estudio japonés Funagata Diabetes Study, tras el análisis de supervivencia se llegó a la conclusión de que la TDG, y no las alteraciones de la homeostasis de la glucosa, era un factor de riesgo de ECV<sup>63</sup>. En un reciente estudio finlandés, la TDG basal fue un predictor independiente de

riesgo de ECV y mortalidad prematura cardiovascular y por todas las causas, independientemente de la aparición de diabetes clínica durante el seguimiento<sup>29</sup>. En el Chicago Heart Study, en el que se incluyó aproximadamente a 12.000 varones sin historia de diabetes, se demostró que los varones blancos con hiperglucemia asintomática (1 h tras sobrecarga de glucosa  $\geq 11,1$  mmol/l [200 mg/dl]) presentaron un riesgo aumentado de mortalidad por ECV frente a los varones con concentraciones bajas de glucosa tras la sobrecarga ( $< 8,9$  mmol/l [160 mg/dl])<sup>58</sup>. En varios estudios se evaluó la asociación entre la ECV y la glucemia plasmática en ayunas y 2 h después de la sobrecarga de glucosa. Sobre la base de estudios longitudinales realizados en Mauricio, Shaw et al<sup>62</sup> informaron de que los sujetos con hiperglucemia poscarga aislada tuvieron el doble de mortalidad por ECV que los individuos no diabéticos, mientras que no se apreció un incremento significativo en la mortalidad asociado con la hiperglucemia aislada en ayunas (GPA  $\geq 7,0$  mmol/l [126 mg/dl]) y glucemia plasmática tras 2 h de la sobrecarga de glucosa  $< 11,1$  mmol/l [200 mg/dl]). La evidencia más convincente de la relación entre una tolerancia anormal a la glucosa y un aumento de riesgo de cardiopatía isquémica ha sido proporcionada por el estudio DECODE, en el que se realizó un análisis conjunto de los datos procedentes de 10 estudios prospectivos europeos en los que se incluyó a más de 22.000 sujetos<sup>68,69</sup>. Las tasas de muerte por todas las causas, ECV y cardiopatía isquémica fueron superiores en los pacientes diabéticos diagnosticados mediante la determinación de la glucemia tras 2 h de sobrecarga que en los individuos que no cumplían este criterio. También se observó un aumento significativo de la mortalidad en los sujetos con TDG, mientras que no hubo diferencia en la mortalidad entre los sujetos con la glucosa en ayunas normal o disminuida. En análisis multivariables se demostró que las concentraciones de glucosa plasmática tras 2 h de la sobrecarga predicen la mortalidad por todas las causas, ECV y cardiopatía isquémica, tras el ajuste con otros factores importantes de riesgo cardiovascular, mientras que los valores elevados de glucosa plasmática no son predictores por sí mismos. La glucosa plasmática tras 2 h de la sobrecarga fue un predictor de muerte, independientemente de las concentraciones de GPA, mientras que el aumento de mortalidad entre las personas con la GPA elevada se asoció en gran medida con la elevación simultánea de la glucosa tras 2 h de la sobrecarga. Los números absolutos más elevados de incremento de mortalidad cardiovascular se observaron en sujetos con TDG, especialmente en los que tenían concentraciones normales de GPA. La relación entre la glucosa plasmática tras 2 h de la sobrecarga y la mortalidad fue lineal, mientras que no se observó la misma relación con la GPA.

### Control glucémico y riesgo cardiovascular

Aunque varios estudios prospectivos han confirmado claramente que la hiperglucemia tras 2 h de la sobrecarga aumenta la morbimortalidad cardiovascular, todavía está por demostrar que la reducción de las concentraciones de glucosa plasmática tras 2 h de la sobrecarga pueda disminuir este riesgo. Aunque en la actualidad se están desarrollando varios estudios, de momento no se dispone de datos suficientes. El análisis del objetivo de valoración secundario del estudio STOP-NIDDM (*Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) reveló una reducción significativa de las tasas de eventos cardiovasculares en sujetos con TDG tratados con acarbosa frente a placebo<sup>70</sup>. Sobre la base de que la acarbosa reduce específicamente las oscilaciones posprandiales de la glucosa, podríamos disponer de la primera prueba de que la reducción de las concentraciones de glucosa posprandial lleva a una disminución del número de eventos cardiovasculares. Sin embargo, es preciso señalar que este análisis tiene un poder estadístico bajo debido al reducido número de eventos.

Hasta el momento, el mayor estudio realizado en pacientes con DM2, el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>71</sup>, no estaba diseñado para probar la hipótesis de que la reducción de la glucosa en sangre mediante tratamiento intensivo puede disminuir el riesgo de IM, aunque se observó una reducción del 16% (marginally significativa) en los pacientes tratados intensivamente frente a los que recibieron un tratamiento convencional. En este estudio no se determinaron las oscilaciones de la glucosa tras la sobrecarga y, durante 10 años, la diferencia en las concentraciones de HbA<sub>1c</sub> entre el grupo tratado intensivamente y el de tratamiento convencional fue tan sólo del 0,9% (el 7,0 frente al 7,9%). Además, los fármacos utilizados en el tratamiento intensivo (sulfonilureas, insulina de acción prolongada y metformina) afectan fundamentalmente a la GPA, pero no a las oscilaciones de glucosa posprandial. El estudio alemán Diabetes Intervention Study, en el que se incluyó a pacientes con diagnóstico reciente de DM2 es, hasta el momento, el único estudio de intervención que ha demostrado que el control de la hiperglucemia posprandial (determinación de la glucosa en sangre 1 h después del desayuno) tiene más impacto en la mortalidad cardiovascular y por todas las causas que el control de la glucosa plasmática en ayunas<sup>72</sup>. Durante los 11 años de seguimiento, el control inadecuado de la glucemia en ayunas no aumentó significativamente el riesgo de IM ni de la mortalidad, mientras que el mal control, frente a un buen control, de la glucosa posprandial se asoció con una mortalidad significativamente más elevada. A este respecto, se ha obtenido evidencia adicional en un metaanálisis de 7 estudios a largo plazo en los que se utilizó acarbosa en pacientes con DM2. El riesgo de IM fue significativa-

mente menor en los pacientes tratados con acarbosa comparados con los que recibieron placebo<sup>73</sup>.

### Diferencias de sexo en la cardiopatía isquémica relacionada con la diabetes

En la población general de mediana edad, los varones tienen de 2 a 5 veces más riesgo que las mujeres de desarrollar cardiopatía isquémica<sup>74,75</sup>. El estudio Framingham fue el primero en señalar que las mujeres con diabetes parecen perder su protección relativa frente a la cardiopatía isquémica en comparación con los varones<sup>76</sup>. La razón por la que las mujeres diabéticas tienen un riesgo relativo de cardiopatía isquémica más elevado que los varones diabéticos todavía no se ha explicado. En un metaanálisis de 37 estudios prospectivos, en los que se incluía a 447.064 pacientes diabéticos, se estimó el riesgo de cardiopatía isquémica letal asociado a la diabetes y al sexo<sup>81</sup>. La mortalidad por cardiopatía isquémica fue más elevada en los pacientes con diabetes que en los no diabéticos (el 5,4 frente al 1,6%). El riesgo relativo (RR) total entre los individuos con/sin diabetes fue significativamente superior entre las mujeres diabéticas (RR = 3,50; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,70-4,53) que entre los varones diabéticos (RR = 2,06; IC del 95%, 1,81-2,34).

### Homeostasis de la glucosa y enfermedad cerebrovascular

#### *Diabetes y accidentes cerebrovasculares*

La enfermedad cerebrovascular es una causa predominante de morbilidad y mortalidad a largo plazo en pacientes con DM1 y DM2. Desde que se realizaron las primeras observaciones, presentadas por los investigadores del estudio de Framingham, varios grandes estudios poblacionales han verificado un aumento de ACV entre la población diabética<sup>85,88</sup>. En un estudio prospectivo realizado en Finlandia, con un seguimiento de 15 años, la diabetes fue el factor independiente más poderoso de riesgo de ACV (RR = 3,4 para los varones y RR = 4,9 para las mujeres)<sup>82</sup>. La DM puede causar también microateromas en vasos pequeños y producir infartos lacunares, uno de los subtipos más comunes de los accidentes isquémicos. Los pacientes con ACV y diabetes, o hiperglucemia en la fase aguda del ACV, tienen una mortalidad más elevada, peores resultados neurológicos y discapacidad más intensa que los que no tienen diabetes<sup>82,90-101</sup>.

Hay menos información en relación con el riesgo de ACV en la DM1 que en la DM2. El estudio de la OMS sobre enfermedad vascular en la diabetes (World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes) indicó un aumento de la mortalidad cerebrovascular en los pacientes con DM1. Sin embargo, se observaron variaciones considerables entre distintos

países<sup>103</sup>. Los datos de un estudio finlandés, con una cohorte de más de 5.000 pacientes con DM1 de aparición infantil, mostraron que, para la edad de 50 años (es decir, después de 20-40 años de diabetes), el riesgo de un ACV agudo fue similar al de un evento coronario agudo sin diferencias relacionadas con el sexo<sup>44</sup>. La presencia de nefropatía diabética fue el predictor más poderoso de ACV y aumentaba 10 veces el riesgo.

#### *Tolerancia disminuida a la glucosa y accidentes cerebrovasculares*

Se dispone de menos datos sobre la incidencia de la diabetes asintomática y la TDG en pacientes con ACV. En un reciente estudio australiano<sup>104</sup> realizado en 238 pacientes, el 20% tenía diabetes previamente diagnosticada, el 16% diabetes de nuevo diagnóstico, el 23% TDG, pero sólo el 0,8% tenía GAA. De aquí se desprende que tan sólo el 20% de los pacientes tenía una homeostasis normal de la glucosa. Otro 20% presentaba valores hiperglucémicos, que no pudieron ser clasificados con precisión debido a la falta de datos en la PTOG. En un estudio italiano se seleccionó a 106 pacientes con ACV agudo y sin historia previa de diabetes, 81 pacientes (el 84%) tenían un metabolismo anormal de la glucosa en el momento del alta (el 39% con TDG y el 27% con diabetes de nuevo diagnóstico) y 62 pacientes (el 66%), 3 meses más tarde<sup>105</sup>.

### Prevención de la enfermedad cardiovascular en personas con alteraciones de la homeostasis de la glucosa

Aunque durante las últimas décadas la evolución general de la mortalidad cardiovascular ha mostrado una tendencia significativa a la baja en los países desarrollados, se ha señalado que la disminución ha sido menor o inexistente en las personas diabéticas<sup>106</sup>. En un estudio más reciente se informa de una reducción del 50% en la tasa de complicaciones cardiovasculares entre los adultos con diabetes. Sin embargo, el riesgo absoluto de ECV fue 2 veces mayor que en las personas no diabéticas<sup>161</sup>. Se precisan más datos para evaluar esta cuestión en relación con las poblaciones europeas.

Una de las cuestiones inminentes es demostrar que la prevención y el control de la hiperglucemia posprandial pueden llevar a una reducción en la mortalidad, la ECV y otras complicaciones tardías de la DM2. También es preciso revisar los umbrales establecidos para el diagnóstico de la hiperglucemia<sup>20</sup>. La mayoría de las muertes prematuras relacionadas con las alteraciones de la homeostasis de la glucosa ocurren en personas con TDG<sup>15,19</sup>, obviando la necesidad de aumentar la atención en las personas con valores altos de glucosa plasmática 2 h después de la sobrecarga. Una primera medida consistiría en la detección de dichas personas mediante un sistema de cribado que per-

mita identificar a los grupos de alto riesgo (véase el capítulo sobre definición, clasificación y cribado de la diabetes y de las alteraciones prediabéticas de la glucosa). La mejor forma de prevenir el impacto negativo de la hiperglucemia en la salud sería la prevención del desarrollo de la DM2. En la actualidad se están desarrollando estudios clínicos controlados en sujetos asintomáticos con hiperglucemia, pero será necesario esperar algunos años para disponer de los resultados. Entretanto, las decisiones clínicas para el tratamiento de estos pacientes se basarán en los datos derivados de estudios epidemiológicos y fisiopatológicos.

### IDENTIFICACIÓN DE SUJETOS CON ALTO RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR O DIABETES

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
El síndrome metabólico identifica a sujetos con un riesgo más alto de ECV que la población general, aunque no ofrece una mejor o igual predicción de riesgo cardiovascular que las valoraciones basadas en los principales factores de riesgo cardiovascular (presión arterial, tabaquismo y colesterol sérico).	II	B
Se dispone de varios métodos de evaluación del riesgo cardiovascular, los cuales pueden ser aplicados tanto a sujetos no diabéticos como a diabéticos.	I	A
La evaluación de la predicción del riesgo de DM2 debe formar parte de los cuidados sanitarios sistemáticos utilizando los métodos disponibles para la evaluación del riesgo.	II	A
Los pacientes sin diabetes conocida pero con ECV establecida deben ser sometidos a una PTOG.	I	B
Las personas con alto riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 deben ser aconsejadas sobre el estilo de vida y, en caso necesario, recibirán tratamiento farmacológico para reducir o retrasar el riesgo de desarrollo de diabetes. Esta medida podría disminuir el riesgo de ECV.	I	A
Se aconsejará a los pacientes diabéticos que se mantengan físicamente activos para reducir el riesgo cardiovascular.	I	A

<sup>a</sup>Clase de recomendación.  
<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

### Síndrome metabólico

En 1988, Reaven<sup>118</sup> describió un síndrome basado en la presencia de las siguientes alteraciones: resistencia a la captación de la glucosa estimulada por la insulina, hiperinsulinemia, hiperglucemia, aumento de triglicéridos de la lipoproteína de muy baja densidad, disminu-

nución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y presión arterial elevada. Con posterioridad, este síndrome se denominó «síndrome metabólico»<sup>120</sup>. Más recientemente se han incorporado nuevos componentes a este síndrome, entre los que se incluyen los marcadores inflamatorios, microalbuminuria, hiperuricemia y alteraciones en la fibrinólisis y la coagulación<sup>121</sup>.

### Definiciones

En la actualidad, hay más de 5 definiciones del síndrome metabólico propuestas por la OMS en 1998<sup>122</sup> (revisada en 1999<sup>4</sup>), el EGIR (European Group for Study of Insulin Resistance) en 1999<sup>124,125</sup>, el Panel de Expertos del NCEP (National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Expert Panel III) en 2001<sup>126,127</sup>, la AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) en 2003<sup>128,129</sup> y el Panel de Consenso de la IDF (International Diabetes Federation Consensus Panel)<sup>130</sup>. Inicialmente, las definiciones de la OMS y el EGIR fueron propuestas para fines científicos, mientras que las del NCEP y la AACE lo fueron para uso clínico. La definición de la IDF de 2005 se elaboró para ser utilizada en la práctica clínica en todo el mundo. En la versión completa de esta guía se presentan las tablas con las diferentes definiciones en el capítulo dedicado a la fisiopatología ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

Por el momento, no se han realizado suficientes estudios sobre la relación entre la presencia del síndrome metabólico y el riesgo de mortalidad y morbilidad, especialmente la comparación del riesgo según las diferentes definiciones del síndrome. Varios estudios europeos han señalado que la presencia del síndrome metabólico aumenta la mortalidad cardiovascular y por todas las causas<sup>131-134</sup>. Sin embargo, en 2 informes de Estados Unidos, la evidencia es inconsistente. Según los datos recogidos en el estudio NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey), en 2.431 adultos estadounidenses con edades comprendidas entre los 30 y los 75 años se observó que el síndrome metabólico estaba asociado con un moderado aumento del riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular, pero que no guardaba una relación significativa con la mortalidad por todas las causas, la enfermedad coronaria o el ACV<sup>136</sup>. En el San Antonio Heart Study, después de excluir a los sujetos con diabetes, el riesgo relativo correspondiente de mortalidad por todas las causas disminuyó sustancialmente de 1,45 (IC del 95%, 1,07-1,96) a 1,06 (IC del 95%, 0,71-1,58) para la definición del NCEP, y de 1,23 (IC del 95%, 0,90-1,66) a 0,81 (IC del 95%, 0,53-1,24) para la definición modificada del síndrome de la OMS<sup>137</sup>. Un estudio reciente reveló que la definición de síndrome metabólico del NCEP es inferior a la hora de establecer modelos de predicción, tanto para la DM2 como para las ECV<sup>138</sup>. Recientemente, Lawlor et al<sup>139</sup> demos-

traron que las estimaciones puntuales del efecto para cada definición del síndrome eran similares o más débiles que las realizadas sobre la base de los factores individuales, lo que indica que se obtiene muy poco valor pronóstico adicional al definir los factores individuales como un síndrome a efectos de predecir la mortalidad por ECV. Aunque cada definición del síndrome metabólico incluye varios factores de riesgo, éstos se definen de forma dicotómica. Por ello, esta fórmula pronóstica no puede predecir la ECV con tanta precisión como un modelo de riesgo basado en variables continuas.

## Escalas de riesgo

La primera escala de riesgo, la escala de Framingham, disponible desde 1967, incluye los factores de riesgo más importantes conocidos en aquel momento: sexo, edad, presión arterial sistólica, colesterol total, consumo de cigarrillos y diabetes. En última revisión de esta escala se añadió el cHDL y se suprimió la hipertrofia ventricular izquierda<sup>140</sup>. La escala de Framingham y otras escalas de riesgo han sido probadas en poblaciones diferentes<sup>141-149</sup> y la conclusión de los estudios comparativos es que, aunque el riesgo absoluto puede diferir entre las poblaciones, la escala proporcional de riesgo obtenida con estos métodos es consistente entre grupos poblacionales diferentes. La definición del síndrome metabólico del NCEP y la escala de riesgo cardiovascular de Framingham fueron comparadas para la predicción de eventos cardiovasculares. Los datos del Estudio San Antonio<sup>138</sup>, basado en la población, mostraron que la escala de riesgo de Framingham para la predicción de la ECV fue superior que para el síndrome metabólico. Esto no resulta sorprendente si se considera que la escala de Framingham, al contrario que el síndrome metabólico, fue desarrollada específicamente para la predicción de eventos cardiovasculares y que difiere al incluir el tabaquismo como factor de riesgo.

Más recientemente, la European Heart Score, basada en complicaciones letales, se ha generado a partir de bancos de datos de más de 200.000 varones y mujeres teniendo en cuenta el perfil de riesgo total de ECV. Debido a que la diabetes no estaba definida de manera uniforme en estas cohortes de pacientes, no ha sido considerada en esta escala de riesgo. Sin embargo, se ha afirmado que la presencia de diabetes sitúa al paciente en un nivel alto de riesgo. Los resultados de una serie de estudios poblacionales, en especial el estudio europeo DECODE, indican que tanto las concentraciones de glucosa en ayunas como después de 2 h de la sobrecarga son factores independientes de riesgo para la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, incluso en personas sin diagnóstico de diabetes<sup>15,19,20,69</sup>. Los investigadores del estudio DE-

CODE desarrollaron una escala de riesgo de ECV que, hasta el momento, es la única de su clase que incluye la TDG o la GAA en la determinación de la función del riesgo<sup>157</sup>.

Desde 1982, fecha en la que se publicó un informe elaborado por un comité de expertos de la OMS para la Prevención de la Enfermedad Coronaria, se ha considerado una estrategia dirigida a la población con el objetivo de modificar el estilo de vida y los factores ambientales, causas subyacentes a la elevada incidencia de la cardiopatía isquémica en la población. Esta perspectiva concuerda con la noción de que incluso una pequeña reducción en los patrones de riesgo en el ámbito poblacional, y debido al elevado número de individuos a los que afecta, puede tener efectos en la salud de muchas personas<sup>158</sup>. Esta estrategia ha sido probada con éxito en Finlandia<sup>158</sup>. Por razones de salud pública, es necesario desarrollar un método de evaluación del riesgo de ECV basado en información fácil de obtener, similar al método desarrollado en Finlandia para la predicción del desarrollo de la DM2<sup>32</sup>. El método FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score) predice el riesgo de desarrollo de diabetes en 10 años con un 85% de precisión. También detecta la diabetes asintomática y las alteraciones en la tolerancia a la glucosa con un alto grado de fiabilidad en otros grupos de población<sup>32,111</sup>. Además, el FINDRISC predice la incidencia del IM y ACV<sup>163</sup>. Los individuos de alto riesgo, identificados mediante un sencillo sistema de gradación, pueden ser tratados adecuadamente, no sólo para la prevención de la diabetes, sino también de la ECV.

## Prevención de la progresión hacia la diabetes

El desarrollo de la DM2 está precedido frecuentemente por una serie de alteraciones metabólicas, entre las que se incluyen la TDG, dislipemia y la resistencia a la insulina<sup>170</sup>. Aunque no todos los pacientes con dichas alteraciones evolucionan hacia la diabetes, el riesgo de desarrollar la enfermedad es significativamente mayor. Varios estudios clínicos<sup>174-178</sup> realizados con gran rigor han demostrado que las estrategias para la modificación del estilo de vida y los tratamientos farmacológicos pueden prevenir o, cuando menos, retrasar la evolución de la DM2 en individuos de alto riesgo.

En el estudio sueco MALMÖ, el aumento del ejercicio físico y la pérdida de peso previnieron o retrasaron la DM2 en sujetos con TDG a menos de la mitad del riesgo en el grupo control durante 5 años de seguimiento<sup>174</sup>.

En un estudio chino de Da Qing, 577 individuos con TDG fueron asignados aleatoriamente a uno de los 4 grupos siguientes: sólo ejercicio, sólo dieta, dieta y ejercicio y grupo control<sup>175</sup>. La incidencia acumulativa de la DM2 durante 6 años fue significativamente más baja en los 3 grupos de intervención que en el grupo control (el 41% en el grupo de ejercicio, el 44% en el

grupo de dieta, el 46% en el de dieta y ejercicio y el 68% en el grupo control).

En el Finnish Diabetes Prevention Study, una reducción del 5% del peso corporal, obtenido mediante dieta intensiva y un programa de ejercicio, se asoció con una disminución del 58% del riesgo de desarrollo de DM2 ( $p < 0,001$ ) en varones y mujeres de mediana edad con TDG<sup>176</sup>. La reducción del riesgo de progresión hacia la diabetes estuvo directamente relacionada con la magnitud de los cambios en el estilo de vida; ninguno de los pacientes que alcanzó al menos 4 de los objetivos del programa durante un año desarrolló DM2 durante el seguimiento<sup>108,179</sup>.

En el programa US Diabetes Prevention Programme, en el que se comparaba la modificación activa del estilo de vida o la utilización de metformina con consejos estándar sobre el estilo de vida y la administración de placebo, se observó que los cambios en el estilo de vida redujeron la incidencia de DM2 en el 58% de los pacientes adultos americanos con sobrepeso y TDG<sup>109</sup>. El objetivo del programa fue alcanzar una reducción del 7% del peso corporal y una actividad física de intensidad moderada durante al menos 150 min a la semana. La incidencia acumulativa de la diabetes fue de 4,8; 7,8 y 11,0 casos por cada 100 personas-años en los grupos de modificación del estilo de vida, metformina y grupo control, respectivamente. Esta reducción de la incidencia se equiparó a un caso de prevención de la diabetes por cada 7 personas con TDG tratada durante 3 años en el grupo de modificación activa del estilo de vida, comparado con 14 en el grupo de metformina.

A la luz de estos impresionantes resultados, la ADA y el NIDDK (National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases) recomiendan que se examine a las personas > 45 años con un índice de masa corporal  $\geq 25$  para determinar si tienen concentraciones elevadas de glucosa en sangre. Las personas en las que se encuentren pruebas científicas de un estado prediabético deben ser

aconsejadas adecuadamente sobre la importancia de perder peso mediante un programa de modificación de la dieta y ejercicio<sup>180</sup>. Además, sobre la base de que los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo más alto de ECV y mortalidad<sup>131,132,136</sup>, la modificación activa del estilo de vida en los pacientes con obesidad o hiperglucemia evidente es probablemente beneficiosa en términos del estado general de salud y expectativa de vida. El número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para prevenir un caso de DM2 con la modificación del estilo de vida en personas con TDG es llamativamente bajo (tabla 4).

En el informe del IDPP (Indian Diabetes Prevention Programme) de reciente publicación, la modificación del estilo de vida y la metformina mostraron el mismo poder de reducción de la incidencia de diabetes. Sin embargo, la combinación de ambas opciones de tratamiento no mejoró los resultados.

En el estudio prospectivo DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication)<sup>268,318</sup> se investigó, mediante un diseño factorial, si estos 2 compuestos farmacológicos reducen la aparición de diabetes en personas con TDG, GAA o ambas. El objetivo de valoración primario fue el desarrollo de diabetes o la muerte. Tras un seguimiento medio de 3 años, la incidencia de este objetivo no mostró una diferencia significativa entre el ramipril y el placebo (el 18,1 frente al 19,5%; HR = 0,91; IC del 95%, 0,81-1,03). La rosiglitazona redujo significativamente el objetivo ( $n = 306$ ; 11,6%) comparada con placebo ( $n = 686$ ; 26,0%; HR = 0,40; IC del 95%, 0,35-0,46;  $p < 0,0001$ ). Por tanto, el efecto de la rosiglitazona en la posibilidad de desarrollo de diabetes en personas con alteraciones de la homeostasis de la glucosa fue el que se esperaba según las propiedades hipoglucemiantes de este fármaco. En términos generales, no se observó una diferencia significativa en el número total de complicaciones cardiovasculares entre el grupo de rosiglitazona y el grupo placebo. Sin embargo, en el grupo de rosiglitazona, el peso corporal aumentó significativamente ( $p < 0,0001$ ) y se observaron más casos de insuficiencia cardiaca (el 0,5 frente al 0,1%;  $p < 0,01$ ). El estudio DREAM no fue diseñado ni dotado de suficiente poder estadístico para evaluar los resultados cardiovasculares, que precisarían un período más largo de estudio. También haría falta un seguimiento más largo para determinar si el efecto de la rosiglitazona sobre el metabolismo de la glucosa permanece solamente durante el período de tratamiento o si es sostenido. Por ello, de momento, y mientras no se disponga de más datos, la rosiglitazona no puede ser considerada como tratamiento adecuado para el tratamiento de la reducción del riesgo de ECV en personas con alteraciones de la homeostasis de la glucosa. El IDPP-1<sup>37</sup> ha demostrado que la modificación del estilo de vida y la metformina previenen la DM2 en sujetos indoasiáticos con TDG.

**TABLA 4. Resumen de los hallazgos de cuatro estudios sobre la modificación del estilo de vida para la prevención de la diabetes de tipo 2 en sujetos con tolerancia disminuida a la glucosa**

Estudio y referencia bibliográfica	Tamaño de la cohorte	IMC medio (kg/m <sup>2</sup> )	Duración (años)	RRR (%)	RRA (%)	NNT
Malmö et al <sup>174</sup>	217	26,6	5	63	18	28
DPS <sup>108</sup>	523	31,0	3	58	12	22
DPP <sup>109</sup>	2.161 <sup>a</sup>	34,0	3	58	15	21
Da Qing et al <sup>175</sup>	500	25,8	6	46	27	25

IMC: índice de masa corporal; NNT: número de pacientes que es necesario tratar para prevenir la aparición de un caso de diabetes en 12 meses; RRA: reducción del riesgo absoluto/1.000 personas-años; RRR: reducción del riesgo relativo.

<sup>a</sup>Números combinados para los grupos placebo y dieta/ejercicio.

Datos recientes recogidos en el estudio STOP-NIDDM indican, por primera vez, que los eventos cardiovasculares agudos en personas con TDG se pueden prevenir con tratamiento para la reducción de las concentraciones de glucosa posprandial<sup>170</sup>. Además, los datos derivados del estudio NHANES III han demostrado que el control de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la presión arterial para situarlas en valores normales en pacientes con síndrome metabólico (sin diabetes ni cardiopatía isquémica) podría resultar en la prevención del 51% de los eventos coronarios en varones y del 43% en mujeres; el control de estos factores de riesgo en valores óptimos podría resultar en la prevención del 81 y el 82% de los eventos, respectivamente<sup>183</sup>.

### Prevención de la enfermedad cardiovascular mediante el ejercicio físico

Los estudios realizados para evaluar la asociación entre la actividad física y el riesgo de mortalidad cardiovascular en los pacientes diabéticos indican que la actividad física realizada con regularidad está asociada con una reducción de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas<sup>186-191</sup>. En el Aerobic Center Longitudinal Study, el grupo de pacientes en peor forma física tuvo un riesgo relativo más elevado de mortalidad total que el grupo en mejor forma física<sup>186</sup>. Otros tipos de actividad física, como la actividad ocupacional y el desplazamiento diario a pie o en bicicleta, también se han asociado con una reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos<sup>191</sup>. Las personas con actividad física laboral tuvieron una reducción del 40% en la mortalidad cardiovascular, en comparación con las personas con poca actividad física en el trabajo. Un nivel alto de actividad física durante el tiempo de ocio se asoció con una reducción del 33% en la mortalidad cardiovascular; la actividad física moderada se asoció con una disminución del 17% en la mortalidad cardiovascular, en comparación con la del grupo más sedentario. La práctica de uno, dos o tres tipos de actividad física (ocupacional, de desplazamiento o de ocio), de intensidad moderada o alta, redujo significativamente la mortalidad cardiovascular y por todas las causas<sup>190</sup>. Por tanto, la reducción del riesgo cardiovascular asociada con la actividad física es comparable con la obtenida mediante tratamiento farmacológico administrado en pacientes con DM2. La ADA, el Panel de Expertos del National Cholesterol Education y la Federación Internacional de la Diabetes (Europa) recomiendan la actividad física para la prevención primaria y secundaria de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes diabéticos<sup>127,193,194</sup>. El grado de actividad física puede ser evaluado fácilmente mediante sencillos cuestionarios o utilizando un podómetro.

La cuestión más importante es que se practique ejercicio físico y que los profesionales sanitarios motiven a los pacientes diabéticos para que se mantengan físicamente activos.

## TRATAMIENTO PARA LA REDUCCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR (\*)

### Estilo de vida y tratamiento integral del paciente

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La educación sistemática del paciente mejora el control del metabolismo y el control de la presión arterial.	I	A
La terapia de modificación del estilo de vida no farmacológica mejora el control del metabolismo.	I	A
La automedición mejora el control de la glucemia.	I	A
El control casi normoglucémico (HbA <sub>1c</sub> ≤ 6,5%) reduce las complicaciones microvasculares y reduce las complicaciones macrovasculares	I I	A A
El tratamiento intensivo con insulina en la DM1 reduce la mortalidad y la morbilidad	I	A
El aumento gradual del tratamiento para alcanzar objetivos terapéuticos previamente establecidos reduce la morbilidad y la mortalidad en la DM2	IIa	B
Se considerará la administración precoz de insulina en pacientes con DM2 en los que no se alcancen los objetivos establecidos para las concentraciones de glucosa	IIb	C
Se recomienda la administración de metformina como primera opción de tratamiento en pacientes con DM2 y sobrepeso	IIa	B

<sup>a</sup>Clase de recomendación.  
<sup>b</sup>Nivel de evidencia.  
<sup>c</sup>Estudio Control and Complication Trial-standardized.

La hiperglucemia a largo plazo, es decir, la DM1 y DM2, está directamente asociada con complicaciones microvasculares específicas de la retina y los riñones, y con la proliferación de enfermedad macrovascular del corazón, el cerebro y los miembros inferiores, así

(\*) Los datos disponibles sobre el control integral del riesgo cardiovascular de diabéticos en general, y con cardiopatía en particular, en España indican que es necesario promover estrategias de mejora. Los resultados del estudio ACORISC indican que tan sólo un 40% de los diabéticos con cardiopatía isquémica presentan valores de HbA<sub>1c</sub> < 7%. Las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, presión arterial, prevalencia de tabaquismo y sobrepeso-obesidad distan también de las recomendaciones de la presente Guía. Rev Esp Cardiol 2006;59:801-6.

**TABLA 5. Eficacia media de las opciones de tratamiento farmacológico en los pacientes con diabetes de tipo 2**

Fármaco	Reducción media de la HbA <sub>1c</sub> basal (%)
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	0,5-1,0
Biguanidas	1,0-1,5
Glinidas	0,5-1,5
Glitazonas	1,0-1,5
Insulina	1,0-2,0
Derivados de la sulfonilurea	1,0-1,5

Tomada de Scherthaner et al<sup>53</sup>, Charbonnel et al<sup>54</sup>, Standl et al<sup>331</sup>.

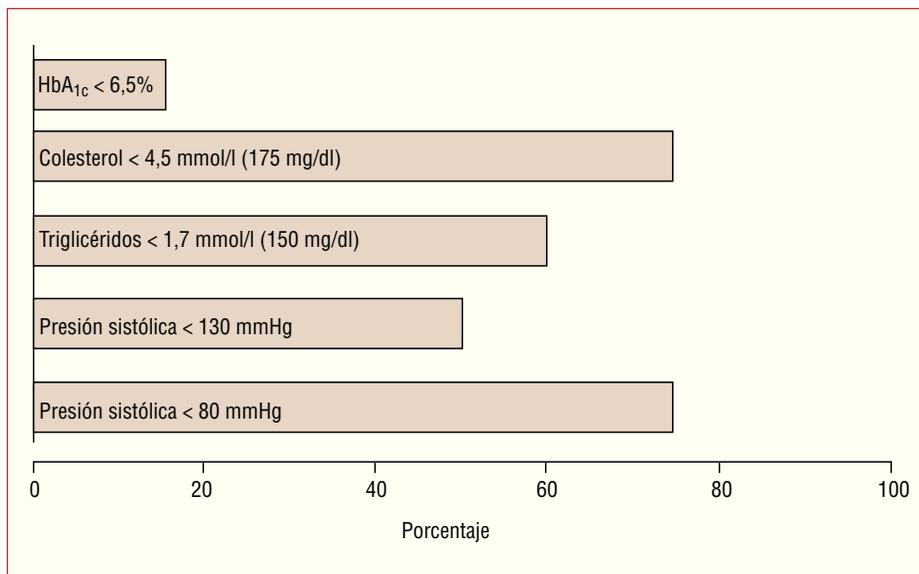
como con neuropatía del sistema nervioso autonómico y periférico<sup>286-294</sup>. Los eventos macrovasculares son 10 veces más frecuentes que los microvasculares severos y podemos afirmar que su prevalencia aumenta entre los pacientes con perturbaciones del metabolismo de la glucosa, incluso antes de la aparición de una DM2 inequívoca<sup>295-297</sup>. La hiperglucemia es uno solo de los factores de un conjunto de entidades al que normalmente nos referimos como síndrome metabólico<sup>118,131,135,300</sup>. De ahí que las modalidades de tratamiento deban ser complejas y firmemente basadas en terapias no farmacológicas, incluidos los cambios en el estilo de vida y la automedición, lo que requiere una educación estructurada del paciente<sup>301-305</sup>, con un énfasis especial en el abandono del tabaquismo.

En el estudio UKPDS, antes de la asignación aleatoria de tratamiento, los pacientes siguieron una terapia no farmacológica durante 3 meses. De forma paralela a una pérdida media de peso aproximada de 5 kg, la HbA<sub>1c</sub> disminuyó cerca de un 2% hasta un valor absoluto cercano al 7%<sup>303</sup>. Estos datos indican que el tratamiento no farmacológico es, cuando menos, tan efectivo

como cualquier tratamiento hipoglucemiante, y comporta una reducción media de la HbA<sub>1c</sub> del 1,0-1,5% según los datos recogidos en estudios clínicos aleatorizados y controlados con grupo placebo (tabla 5).

Entre las recomendaciones específicas se incluye un mínimo de 30 min de ejercicio físico al menos 5 veces a la semana, la restricción de la ingesta de calorías a cerca 1.500 kcal/día, restricción de la ingesta de grasas al 30-35% de la ingesta energética diaria total (reservando un 10% para ácidos grasos monoinsaturados, como el aceite de oliva), evitar el consumo de grasas *trans*, aumentar el consumo de fibra a 30 g/día y evitar los líquidos monosacáridos y disacáridos<sup>108,109,301,303,307,308</sup>.

Para el tratamiento integral del paciente diabético es imprescindible la estratificación del riesgo teniendo en cuenta las entidades concomitantes asociadas, como la hipertensión, la dislipemia y la microalbuminuria<sup>131,135,275,298-300</sup>. La identificación de la resistencia subyacente a la insulina con aumento de adiposidad visceral es un factor clave para la elección del tratamiento adecuado, no sólo para la hiperglucemia, sino también para la hipertensión y la dislipemia<sup>269-300</sup>. La utilización de esta estrategia y la intervención sobre múltiples factores de riesgo en los pacientes de alto riesgo con DM2, tal como se hizo en el estudio Steno 2, es una muy buena opción en términos de resultados totales<sup>309</sup>. El control de la hiperglucemia, la hipertensión y la dislipemia, junto con la administración de ácido acetilsalicílico en pacientes de alto riesgo con microalbuminuria establecida, resultó en una reducción de más del 50% de las complicaciones macrovasculares importantes con un NNT de 5 durante un período de 8 años (p = 0,008). Esta estrategia de intervención sobre múltiples factores de riesgo también demostró ser muy efectiva en términos de resultados mi-



**Fig. 5.** Porcentaje de pacientes en los que se alcanzan los objetivos predefinidos del tratamiento en el estudio Steno 2. Modificado de Gaede et al<sup>309</sup>.

crovasculares y en un período inferior a 4 años, lo que confirma los resultados del estudio UKPDS. Sin embargo, en el estudio Steno 2, la posibilidad de alcanzar objetivos preestablecidos distó mucho de ser óptima, además de presentar variaciones importantes. Con gran diferencia, el objetivo más difícil de cumplir fue el relativo a las concentraciones de HbA<sub>1c</sub> (fig. 5).

Esta cuestión también se hizo evidente en el estudio UKPDS<sup>71,291</sup>, por lo que se consideró el concepto de polifarmacia para el tratamiento hipoglucemiante, al igual que sucede con el tratamiento para la hipertensión. Alcanzar los objetivos preestablecidos es el objetivo fundamental para el tratamiento integral del paciente. En este contexto y, además, en cada paciente diabético con evidencia de daño vascular, ya sea macrovascular o microvascular, se considerará el tratamiento antiplaquetario, particularmente la administración de ácido acetilsalicílico<sup>309,310</sup>. En la tabla 13 se expone más información sobre los objetivos preestablecidos. Es preciso señalar que es de suma importancia alcanzar las concentraciones deseadas de HbA<sub>1c</sub>, para lo cual se aumentará progresivamente el tratamiento hipoglucemiante.

Para salvar la distancia entre las complejas necesidades del tratamiento integral del paciente de alto riesgo, o con multimorbilidad y DM2, y los retos de la vida diaria, es imprescindible que el paciente sea aconsejado adecuadamente<sup>304,305</sup>. En muchas ocasiones, estos pacientes reciben tratamientos que incluyen hasta 10 fármacos diferentes, además de los consejos sobre una vida sana. Un requisito indispensable para el buen tratamiento de estos pacientes es la estructuración de la terapia, que incluirá programas educativos y entrenamiento sobre las habilidades necesarias para seguir una vida sana y para la automedición de las concentraciones de glucosa en sangre y de la presión arterial<sup>304,305,310-312</sup>. En cada consulta, el médico y el paciente revisarán los protocolos de autocontrol de forma conjunta, como si fueran «socios» en el tratamiento. El papel del personal paramédico (como los educadores especializados en diabetes) y de enfermería debe estar integrado en este proceso cualitativo. El éxito del tratamiento integral de los pacientes diabéticos requiere un marco de trabajo con estructuras de calidad en el que se realicen auditorías, tanto de los procesos como de los resultados. Se potenciará la obtención de certificados de calidad mediante la aportación de los incentivos que se crean convenientes, tanto para el médico como para el paciente.

## Control de la glucemia

### *Relación con la microangiopatía y la neuropatía*

Sobre la base de estudios aleatorizados y controlados disponemos de suficientes pruebas científicas para afirmar que el estricto control de la glucemia re-

duce la microangiopatía y la neuropatía diabéticas<sup>71,286,287,291,309,314</sup>. Esto también ejerce una influencia favorable sobre las ECV<sup>288-291,295</sup>. La nefropatía acelera la evolución de las ECV, cuyos síntomas pueden quedar enmascarados por la neuropatía autonómica. Es indispensable un estudio anual para la determinación y el cribado de la microalbuminuria y la retinopatía.

Comparadas con los tratamientos convencionales, las opciones de tratamiento intensivo, que están dirigidas a la reducción de las concentraciones de HbA<sub>1c</sub> a rangos casi normales, han sido asociadas de forma consistente con una marcada reducción de la frecuencia y el alcance de las complicaciones microvasculares y neuropáticas en personas con DM1 y DM2. Esto es aplicable tanto a las intervenciones primarias como a las secundarias<sup>71,286,287,314</sup>. El análisis de los datos de los estudios DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) y UKPDS ha demostrado que hay una relación continua entre la HbA<sub>1c</sub> y las complicaciones microangiopáticas, sin ningún umbral aparente de beneficio<sup>287,295</sup>. En el estudio DCCT, una reducción del 10% de la HbA<sub>1c</sub> se asoció con una disminución del 40-50% del riesgo de retinopatía o de su progresión, aunque la reducción absoluta del riesgo fue significativamente inferior en los valores bajos de HbA<sub>1c</sub> (< 7,5%). En el estudio UKPDS se observó una relación lineal con cada reducción del 1,0% de las concentraciones de HbA<sub>1c</sub> asociada con una disminución del 25% del riesgo de complicaciones microvasculares, y en este caso también, con un riesgo absoluto bastante bajo para los valores de HbA<sub>1c</sub> < 7,5%. Las complicaciones microvasculares, tanto renales como oculares, exigen estrictas medidas terapéuticas, entre las que se incluye el adecuado control de la presión arterial, mediante la administración de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y/o bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, y el abandono del hábito de fumar.

### *Relación con la macroangiopatía*

Aunque resulta muy indicativa, la relación entre la enfermedad macrovascular y la hiperglucemia está menos clara que la relación con la microangiopatía<sup>71,286,288,295,309,310,314</sup>. Los datos recientemente publicados, obtenidos durante los 11 años de seguimiento del estudio DCCT (estudio EDIC), demuestran que el estricto control de la glucemia (HbA<sub>1c</sub> media cercana al 7% a lo largo de 7-10 años), asignado de forma aleatoria, redujo efectivamente las manifestaciones de la enfermedad cardíaca y macrovascular de 98 eventos en 52 pacientes a 46 eventos en 31 pacientes, datos correspondientes a una reducción del 42%<sup>316</sup>. El riesgo de IM y ACV, así como el riesgo de mortalidad por ECV, disminuyó un 57%. Este importante hallazgo está basado en una tasa de seguimiento del 93% de la cohorte inicial de 1.441 pacientes con DM1. El único factor de confusión fue una tasa más elevada de microalbuminuria y macro-

proteinuria observada en el grupo peor controlado (estas complicaciones dependen por sí mismas del control de la glucemia). En términos estadísticos, la reducción de la HbA<sub>1c</sub> fue, con mucha diferencia, el factor más importante causante de la reducción de ECV, con una reducción del 21% por cada punto porcentual de disminución de la HbA<sub>1c</sub>. En la DM2, como se demostró en el estudio UKPDS, la reducción de cada punto de HbA<sub>1c</sub> produjo una disminución del 14% en la tasa de IM y menos muertes por diabetes o por cualquier otra causa<sup>71,295</sup>. En el estudio Kumamoto, un valor más bajo de HbA<sub>1c</sub> (el 7,0 frente al 9,0%) resultó en una tasa de eventos cardiovasculares de menos de la mitad durante 10 años que en el grupo control. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa debido a que los números absolutos eran muy bajos<sup>315</sup>.

Prácticamente todos los estudios prospectivos observacionales para la evaluación del riesgo de enfermedad macrovascular asociado con la diabetes han demostrado que este riesgo aumenta en cuanto los valores de glucemia se incrementan ligeramente por encima de las cifras normales o, incluso, cuando se sitúan en el rango superior de la normalidad<sup>292,295-297</sup>. De forma particular, las concentraciones de glucosa plasmática 2 h después de la administración de glucosa parecen ser altamente predictivas de eventos cardiovasculares, incluso más que los valores de glucosa plasmática en ayunas<sup>15,62,63,178</sup>. La reducción de las concentraciones de glucosa posprandial mediante un inhibidor de la alfa-glucosidasa previno la evolución del estado de TDG a DM2 manifiesta durante el período del estudio, además de reducir el número de eventos cardiovasculares. Sin embargo, el número de eventos fue relativamente bajo y, aunque se consideran significativos, los resultados deben ser interpretados con mucha prudencia<sup>70,178</sup>. Los análisis *post hoc* de los resultados de estudios aleatorizados en pacientes con DM2, en los que se utilizó el mismo tipo de inhibidor de la alfa-glucosidasa y con un período de seguimiento de al menos un año, confirmaron estas observaciones en el contexto de control de la hiperglucemia posprandial<sup>73</sup>. La resistencia a la insulina es otro poderoso predictor de ECV<sup>131,135,300</sup>. Además, la influencia de algunos componentes del síndrome metabólico, como la presión arterial elevada o las alteraciones de los lípidos, también fue atenuada mediante el control de la hiperglucemia posprandial, que fue la intervención elegida en esos estudios<sup>319</sup>. En este mismo sentido, la reducción de la resistencia a la insulina y de los valores de HbA<sub>1c</sub>, como en el estudio PROACTIVE, se asoció con una disminución del 16% en los objetivos de valoración cardiovasculares, como la muerte, el IM y el ACV (diferencia absoluta 2,1%; NNT = 49)<sup>320</sup>.

### Relación con los síndromes coronarios agudos

Un número incontable de informes indica que la determinación de las concentraciones de azúcar en el

momento del ingreso por síndrome coronario agudo (SCA) tiene una fuerte correlación con los resultados a corto y largo plazo<sup>393,321-324</sup>. Las concentraciones altas de azúcar en sangre en personas diabéticas, incluidos los diabéticos no diagnosticados con anterioridad, son altamente predictivas de resultados desfavorables, tanto en el hospital como posteriormente<sup>319-324</sup>. En el importante estudio DIGAMI (Diabetes Glucose And Myocardial Infarction), realizado en pacientes con SCA, se actuó sobre la hiperglucemia aguda de forma aleatorizada en el momento del ingreso del paciente en el hospital mediante una infusión de insulina y glucosa. En 24 h, la glucemia fue significativamente más baja en el grupo de intervención, manteniéndola a un valor más bajo durante el año siguiente. Esta diferencia se tradujo en una reducción de la mortalidad en términos absolutos del 11%, lo cual implica un NNT de 9 pacientes por vida salvada. Este efecto beneficioso se mantuvo durante 3,4 años con una reducción relativa de la mortalidad cercana al 30%<sup>323,325</sup>. El estudio DIGAMI 2 confirmó que el control de la glucemia es altamente predictivo de la tasa de mortalidad a los 2 años. Sin embargo, no se encontraron diferencias clínicas relevantes entre los distintos tratamientos hipoglucemiantes<sup>326</sup>. No obstante, un estudio recientemente publicado, con sólo 3 meses de seguimiento, confirmó que las concentraciones medias alcanzadas de glucemia son relevantes para la mortalidad en pacientes diabéticos post-IM, mientras que el tratamiento con insulina *per se* no redujo la mortalidad<sup>66</sup>.

El control de la hiperglucemia en pacientes diabéticos con SCA también fue introducido en el Schwabing Myocardial Infarction Registry. Asumiendo que se realizaron de igual manera todas las intervenciones potenciales en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos, a las 24 h la mortalidad de los pacientes diabéticos estaba normalizada y la mortalidad total intrahospitalaria fue similar para los pacientes con/sin diabetes<sup>327</sup>.

### Tratamiento actual para el control de la glucemia (\*)

En la DM1, la terapia intensiva con insulina es el tratamiento estándar, además de una alimentación adecuada y la automedición de la glucosa en sangre para alcanzar una HbA<sub>1c</sub> < 7%. En la consecución de este objetivo deberá considerarse la posibilidad de que se produzcan epi-

(\*) En la selección del tratamiento dirigido al control glucémico deben tenerse en cuenta diversos factores, entre los que destacan la situación clínica del paciente (síndrome coronario agudo en particular), las concentraciones de HbA<sub>1c</sub>, la tolerancia clínica a los fármacos, etc. La inclusión de metformina junto con los cambios en el estilo de vida se plantea, salvo contraindicaciones, como la estrategia terapéutica inicial en los pacientes con DM2. En ausencia de un buen control metabólico se planteará la combinación con insulina, sulfonilureas o glitazonas para lo que deberán tenerse en cuenta consideraciones de eficacia, tolerabilidad y económicas. (Natham et al, Diabetologia 2006;49:1711-21.)

sodios de hipoglucemia, teniendo en cuenta que los episodios graves de hipoglucemia deben mantenerse por debajo de 15/100 pacientes-año<sup>310,328</sup>.

En la DM2 está menos establecido un tratamiento farmacológico estándar. Varias asociaciones de diabetes apoyan el control de la HbA<sub>1c</sub> en valores < 7,0 o 6,5% (tabla 6)<sup>310,328,329</sup>. Por desgracia, sólo una minoría de pacientes alcanzó las concentraciones deseadas de glucosa durante el seguimiento a largo plazo en estudios como el UKPDS o el Steno 2<sup>71,309</sup>. En los últimos años, el mayor avance obtenido para el tratamiento de la DM2 ha sido la introducción de la polifarmacia, que ya fue indicada inicialmente por los investigadores del estudio UKPDS<sup>330</sup>. Este concepto de tratamiento combinado desde las fases iniciales ha sido propuesto con el fin de maximizar la eficiencia y minimizar los efectos secundarios. Se basa en el hecho de que una dosis media aporta, aproximadamente, un 80% de efecto hipoglucemiante y minimiza los efectos secundarios potenciales, como el aumento de peso, el malestar gastrointestinal y el riesgo de hipoglucemia<sup>331</sup>. El tratamiento incluye la instauración precoz de insulina en caso de que los hipoglucemiantes orales, en dosis y combinaciones apropiadas, además de los cambios necesarios en el estilo de vida, fracasen en conseguir los objetivos predefinidos. El índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de hipoglucemia, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca son los determinantes principales para la elección del tratamiento (tabla 7)<sup>331</sup>.

Se tendrán en cuenta, además, el grado de evolución de la enfermedad y el fenotipo metabólico preponderante<sup>331-334</sup> en el momento de decidir las necesidades individuales de tratamiento de cada paciente. En la tabla 8 se propone una estrategia para la selección de las opciones de tratamiento hipoglucemiante sobre la base de la presunción, o en caso disponible, el conocimiento específico del estado del metabolismo de la glucosa. El uso de la metformina se ha revelado como una importante opción, tanto para el tratamiento único como para el combinado, incluida la insulina, siempre que no haya contraindicaciones para este compuesto<sup>291</sup>.

El tratamiento óptimo a base de varios compuestos hipoglucemiantes requiere la automedición de la glucosa en sangre para asegurar que se cumplen los objetivos metabólicos. Es preciso volver a señalar que el régimen de autocontrol de la glucosa en sangre depende de la elección del tratamiento y del fenotipo metabólico. Obviamente, cuando el objetivo es la aproximación a la normoglucemia hay que tener en cuenta la glucemia posprandial, además de la glucemia en ayunas. Monnier et al<sup>313</sup> han demostrado que, para alcanzar un buen control de la glucemia (HbA<sub>1c</sub> < 8%), es necesario instaurar medidas que reduzcan las oscilaciones posprandiales de la glucosa, es decir, que el tratamiento que sólo reduce

**TABLA 6. Objetivos para los valores de glucemia en el cuidado de los pacientes con diabetes de acuerdo a las recomendaciones de varias organizaciones**

Organización	HbA <sub>1c</sub> (%)	GPA (mmol/l)	GP posprandial (mmol/l)
ADA	< 7	< 6,7 (120) <sup>a</sup>	Ninguna
IDF-Europa	≤ 6,5	≤ 6,0 (108) <sup>a</sup>	≤ 7,5 (135) <sup>a</sup>
AACE	≤ 6,5	< 6,0 (108) <sup>a</sup>	< 7,8 (140) <sup>a</sup>

ADA: American Diabetes Association; AACE: American Association of Clinical Endocrinology; IDF: International Diabetes Federation; GP: glucemia plasmática; GPA: glucemia plasmática en ayunas.

<sup>a</sup>mg/dl.

Tomada de American Diabetes Association<sup>107</sup>, American College of Endocrinology<sup>110</sup> y European Diabetes Policy Group<sup>420</sup>.

**TABLA 7. Desventajas potenciales de las modalidades de tratamiento para los pacientes con diabetes de tipo 2**

Problema potencial <sup>a</sup>	Evitar o reconsiderar
Aumento no deseado de peso	Sulfonilureas, glinidas, glitazonas, insulina
Síntomas gastrointestinales	Biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa
Hipoglucemia	Sulfonilureas, glinidas, insulina
Afectación de la función renal	Biguanidas, sulfonilureas
Afectación de la función hepática	Glinidas, glitazonas, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa
Afectación de la función cardiopulmonar	Biguanidas, glitazonas

Véase también la tabla 5.

<sup>a</sup>El edema o las alteraciones del perfil lipídico requieren consideraciones adicionales.

Standl y Fuchtenbusch<sup>331</sup>.

**TABLA 8. Estrategia recomendada para la elección del tratamiento hipoglucemiante de acuerdo con el estado del metabolismo de la glucosa (\*)**

Hiperglucemia posprandial	Inhibidores de la alfa-glucosidasa, sulfonilureas de acción rápida, glinidas, insulina de acción rápida o análogos de la insulina
Hiperglucemia en ayunas	Biguanidas, sulfonilureas de acción prolongada, glitazonas, insulina de acción prolongada o análogos de la insulina
Resistencia a la insulina	Biguanidas, glitazonas, inhibidores de la alfa-glucosidasa
Deficiencia de insulina	Sulfonilureas, glinidas, insulina

Tomada de Standl y Fuchtenbusch<sup>331</sup>.

las concentraciones de glucosa en ayunas no es suficiente. Como se ha demostrado en recientes metaanálisis<sup>311,312</sup>, la medición de las concentraciones de glucosa

(\*) Para ampliar la información de esta tabla, recomendamos revisar el algoritmo recientemente aprobado por la ADA (Diabetología 2006;49:1711-21) con información muy completa y práctica.

en sangre también es ventajosa para los pacientes con DM2 sin tratamiento con insulina.

Cada vez hay más datos que indican que alcanzar un objetivo cercano a los valores normales de glucemia resulta ventajoso para la reducción de las ECV en personas diabéticas. Sin embargo, todavía es necesario confirmar su eficacia en la prevención primaria. En la tabla 6 se expone una relación de los objetivos relativos a los valores de glucemia para la mayoría de los pacientes con DM1 y DM2. De todas formas, estos objetivos deben ser adaptados a las necesidades individuales de los pacientes, especialmente en vista del riesgo de hipoglucemia y otros efectos secundarios específicos de los compuestos farmacológicos.

## Dislipemia

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Las concentraciones elevadas de cLDL y bajas de cHDL son factores importantes de riesgo en las personas con diabetes.	I	A
Las estatinas son los agentes de elección para reducir el cLDL en pacientes diabéticos.	I	A
En pacientes diabéticos con ECV se instaurará el tratamiento con estatinas sin tener en cuenta el valor basal de cLDL, con un objetivo de tratamiento de < 1,8-2,0 mmol/l (< 70-77 mg/dl).	I	B
Se considerará el tratamiento con estatinas en pacientes adultos con DM2, sin ECV, si el colesterol total es > 3,5 mmol/l (> 135 mg/dl), para intentar una reducción del cLDL del 30-40%.	IIb	B
Considerando el riesgo permanente de ECV, se considerará el tratamiento con estatinas para todos los pacientes con DM1 de más de 40 años de edad. En los pacientes de 18-39 años de edad (con DM1 o DM2) se considerará el tratamiento con estatinas, siempre que haya otros factores de riesgo, como nefropatía, control insuficiente de la glucemia, retinopatía, hipertensión, hipercolesterolemia, características del síndrome metabólico o historia familiar de enfermedad vascular prematura.	IIb	C
En pacientes diabéticos con una hipertrigliceridemia > 2 mmol/l (177 mg/dl) que permanece tras haberse alcanzado el valor deseado de cLDL mediante tratamiento con estatinas se aumentará el tratamiento con estatinas para reducir el objetivo secundario de colesterol no HDL. En algunos casos, se considerará el tratamiento combinado con ezetimiba, ácido nicotínico o fibratos.	IIb	B

<sup>a</sup>Clase de recomendación.  
<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## Antecedentes y epidemiología

La dislipemia, como parte del síndrome metabólico y los estados prediabéticos, con frecuencia está presente en el momento del diagnóstico de la DM2. La dislipemia suele persistir a pesar del tratamiento hipoglucemiante y requiere un tratamiento específico que incluye dieta, cambios en el estilo de vida y fármacos hipolipemiantes. Típicamente está presente con hipertrigliceridemia moderada, valores bajos de cHDL y anomalías en la lipemia posprandial. Aunque las concentraciones de colesterol total y cLDL son similares en los pacientes diabéticos y no diabéticos, en los diabéticos las partículas del LDL son pequeñas y densas, están asociadas con un aumento de la aterogenicidad y, además, se produce acumulación de partículas residuales ricas en colesterol, que son también altamente aterogénicas.

En la DM2 es común la presencia de dislipemia. En el estudio Botnia (4.483 varones y mujeres, de 35-70 años; 1.697 con diabetes y 798 con GAA), la prevalencia de cHDL bajo (< 0,9 mmol/l [35 mg/dl] en varones y < 1,0 mmol/l [39 mg/dl] en mujeres) y/o la elevación de triglicéridos plasmáticos (> 1,7 mmol/l [151 mg/dl]) fue 3 veces más alta en los pacientes diabéticos y 2 veces más alta en los pacientes con GAA, que en los pacientes que presentaban una tolerancia normal a la glucosa<sup>131</sup>. En este y en otros estudios, la prevalencia de dislipemia fue más pronunciada en las mujeres que en los varones.

## Dislipemia y riesgo vascular

Aunque las concentraciones de colesterol total y cHDL en pacientes con DM2 son similares a las de los pacientes sin diabetes, constituyen importantes factores de riesgo vascular<sup>335-337</sup>. Los datos observacionales derivados del estudio UKPDS demostraron que el aumento de 1 mmol/l (38,7 mg/dl) en el cLDL se asoció con un aumento del 57% en los eventos cardiovasculares. El cHDL bajo fue también un importante predictor de enfermedad vascular en el estudio UKPDS, en el que un aumento de 0,1 mmol/l (4 mg/dl) se asoció con una reducción del 15% en los acontecimientos cardiovasculares<sup>336</sup>. La relación independiente de los valores altos de triglicéridos plasmáticos con el riesgo vascular es todavía una cuestión controvertida. No obstante, y sobre la base de las complejas interacciones entre los triglicéridos y otras lipoproteínas, y la variación inherente de las concentraciones de triglicéridos, parece obvio que intentar determinar la independencia de la relación entre los triglicéridos y la enfermedad vascular mediante un modelo matemático (como el análisis multivariable de regresión) es un camino lleno de dificultades. En un metaanálisis de estudios basados en cohortes de población, el riesgo medio excesivo asociado con un aumento de los triglicéridos en un

1 mmol/l (89 mg/dl) fue del 32% en varones y del 76% en mujeres<sup>338</sup>. Cuando se ajustó al cHDL, el exceso de riesgo se redujo a la mitad, al 37% en mujeres y al 14% en varones, aunque permaneció siendo estadísticamente significativo. Las concentraciones altas de triglicéridos y bajas de cHDL tuvieron una relación significativa con todos los eventos de la enfermedad coronaria y con la mortalidad coronaria en una gran cohorte de pacientes con DM2 durante un período de seguimiento de 7 años<sup>339</sup>.

## Beneficios del tratamiento con estatinas

### Prevención secundaria

Aunque hasta el momento no se han realizado estudios importantes sobre prevención secundaria específicamente en poblaciones diabéticas, hay suficientes pruebas científicas, derivadas de análisis *post hoc* de subgrupos con más de 5.000 pacientes incluidos en los estudios más importantes, que permiten llegar a la conclusión de que se obtienen los mismos beneficios de reducción de eventos (tanto coronarios como ACV) en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos.

Se han publicado 2 análisis sobre los pacientes diabéticos incluidos en el estudio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). En este estudio se comparó el tratamiento con simvastatina frente a placebo en pacientes (n = 4.444) con cardiopatía isquémica establecida y concentraciones de colesterol total con valores situados entre 5,5 y 8 mmol/l (193 y 309 mg/dl)<sup>341</sup>. En

la fase inicial, 202 pacientes (edad media de 60 años, el 78% varones) tenían diabetes conocida, un número bajo que es probable que constituyera una población diabética relativamente atípica, dado que los pacientes tenían hipercolesterolemia y el criterio de inclusión en relación con los triglicéridos era relativamente bajo (< 2,5 mmol/l [220 mg/dl]). Los cambios en las concentraciones de lípidos en el subgrupo de pacientes diabéticos fueron similares a los observados en la población total. El tratamiento con simvastatina se asoció con una reducción del 55% de los eventos coronarios importantes (p = 0,002). El número de pacientes diabéticos fue insuficiente para examinar el impacto de la simvastatina sobre el objetivo primario de mortalidad total, aunque se observó una reducción no significativa del 43%<sup>342</sup>. Un análisis posterior de los datos del estudio 4S permitió identificar a 483 pacientes diabéticos según la glucosa plasmática basal. En esta cohorte se observó una reducción significativa de los eventos coronarios importantes del 42% y una disminución del 48% en el número de revascularizaciones<sup>343</sup>. Estos resultados iniciales han sido confirmados en estudios posteriores sobre prevención secundaria, especialmente en el estudio HPS (Heart Protection Study) (tabla 9). Está claro que los pacientes diabéticos presentan una reducción del riesgo relativo similar a la de los pacientes no diabéticos. Dado el alto riesgo absoluto de estos pacientes, el NNT para prevenir un evento cardiovascular es más bajo. Sin embargo, el riesgo residual en pacientes diabéticos sigue siendo alto a pesar del tratamiento con estatinas, lo cual indica la necesidad de un

**TABLA 9. Subgrupos de pacientes con diabetes mellitus incluidos en los estudios más relevantes sobre prevención secundaria mediante tratamiento con estatinas y reducción proporcional del riesgo en los pacientes diabéticos y no diabéticos**<sup>112,123,153,154,341,342,344</sup>

Estudio	Variables Tipo de evento	Tratamiento	Tasa de eventos (%)		Reducción del riesgo relativo (%)																																																											
			Diabetes		Grupo de pacientes																																																											
			No	Sí	Todos	DM																																																										
4S Diabetes, n = 202	Muerte por EC o IM no fatal	Simvastatina	19	23	32	55																																																										
		Placebo	27	45			4S Reanálisis Diabetes, n = 483	Muerte por EC o IM no fatal	Simvastatina	19	24	32	42	Placebo	26	38	HPS Diabetes, n = 3.050	Evento coronario grave, ACV o revascularización	Simvastatina	20	31	24	18	Placebo	25	36	CARE Diabetes, n = 586	Muerte por EC o IM no fatal	Pravastatina	12	19	23	25	Placebo	15	23	LIPID Diabetes, n = 782	Muerte por EC, IM no fatal, revascularización	Pravastatina	19	29	24	19	Placebo	25	37	LIPS Diabetes, n = 202	Muerte por EC, IM no fatal, revascularización	Fluvastatina	21	22	22	47	Placebo	25	38	GREACE Diabetes, n = 313	Muerte por EC, IM no fatal, AI, ICC, revascularización, ACV	Atorvastatina	12	13	51	58	Tratamiento convencional
4S Reanálisis Diabetes, n = 483	Muerte por EC o IM no fatal	Simvastatina	19	24	32	42																																																										
		Placebo	26	38			HPS Diabetes, n = 3.050	Evento coronario grave, ACV o revascularización	Simvastatina	20	31	24	18	Placebo	25	36	CARE Diabetes, n = 586	Muerte por EC o IM no fatal	Pravastatina	12	19	23	25	Placebo	15	23	LIPID Diabetes, n = 782	Muerte por EC, IM no fatal, revascularización	Pravastatina	19	29	24	19	Placebo	25	37	LIPS Diabetes, n = 202	Muerte por EC, IM no fatal, revascularización	Fluvastatina	21	22	22	47	Placebo	25	38	GREACE Diabetes, n = 313	Muerte por EC, IM no fatal, AI, ICC, revascularización, ACV	Atorvastatina	12	13	51	58	Tratamiento convencional	25	30	–	–						
HPS Diabetes, n = 3.050	Evento coronario grave, ACV o revascularización	Simvastatina	20	31	24	18																																																										
		Placebo	25	36			CARE Diabetes, n = 586	Muerte por EC o IM no fatal	Pravastatina	12	19	23	25	Placebo	15	23	LIPID Diabetes, n = 782	Muerte por EC, IM no fatal, revascularización	Pravastatina	19	29	24	19	Placebo	25	37	LIPS Diabetes, n = 202	Muerte por EC, IM no fatal, revascularización	Fluvastatina	21	22	22	47	Placebo	25	38	GREACE Diabetes, n = 313	Muerte por EC, IM no fatal, AI, ICC, revascularización, ACV	Atorvastatina	12	13	51	58	Tratamiento convencional	25	30	–	–																
CARE Diabetes, n = 586	Muerte por EC o IM no fatal	Pravastatina	12	19	23	25																																																										
		Placebo	15	23			LIPID Diabetes, n = 782	Muerte por EC, IM no fatal, revascularización	Pravastatina	19	29	24	19	Placebo	25	37	LIPS Diabetes, n = 202	Muerte por EC, IM no fatal, revascularización	Fluvastatina	21	22	22	47	Placebo	25	38	GREACE Diabetes, n = 313	Muerte por EC, IM no fatal, AI, ICC, revascularización, ACV	Atorvastatina	12	13	51	58	Tratamiento convencional	25	30	–	–																										
LIPID Diabetes, n = 782	Muerte por EC, IM no fatal, revascularización	Pravastatina	19	29	24	19																																																										
		Placebo	25	37			LIPS Diabetes, n = 202	Muerte por EC, IM no fatal, revascularización	Fluvastatina	21	22	22	47	Placebo	25	38	GREACE Diabetes, n = 313	Muerte por EC, IM no fatal, AI, ICC, revascularización, ACV	Atorvastatina	12	13	51	58	Tratamiento convencional	25	30	–	–																																				
LIPS Diabetes, n = 202	Muerte por EC, IM no fatal, revascularización	Fluvastatina	21	22	22	47																																																										
		Placebo	25	38			GREACE Diabetes, n = 313	Muerte por EC, IM no fatal, AI, ICC, revascularización, ACV	Atorvastatina	12	13	51	58	Tratamiento convencional	25	30	–	–																																														
GREACE Diabetes, n = 313	Muerte por EC, IM no fatal, AI, ICC, revascularización, ACV	Atorvastatina	12	13	51	58																																																										
		Tratamiento convencional	25	30			–	–																																																								

EC: enfermedad coronaria; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IM: infarto de miocardio; AI: angina inestable; ACV: accidente cerebrovascular; 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; HPS: Heart Protection Study; CARE: Cholesterol and Recurrent Events Trial; LIPID: Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study; LIPS: Lescol Intervention Prevention Study; GREACE: Greek Atorvastatin and CHD Evaluation Study.

tratamiento integral del paciente que, como se señala en varios capítulos de esta guía, va más allá del tratamiento hipolipemiante.

Cuando los resultados de los estudios con estatinas se relacionan con el grado de reducción del cLDL, los datos muestran una relación prácticamente lineal. Más recientemente se ha probado el beneficio potencial añadido de alcanzar concentraciones de cLDL más bajas que las obtenidas previamente. En el estudio PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) se comparó el tratamiento convencional con estatinas (pravastatina 40 mg/día) con el tratamiento intensivo (atorvastatina 80 mg/día) en 4.162 pacientes a los 10 días de un SCA y un período medio de seguimiento de 24 meses<sup>345</sup>. El tratamiento más intensivo (cLDL medio = 1,6 mmol/l [62 mg/dl]) se asoció con una reducción significativa del riesgo de eventos cardiovasculares del 16%, comparado con el tratamiento estándar (cLDL medio = 2,5 mmol/l [97 mg/dl]). En el estudio PROVE-IT se incluyó a 734 pacientes diabéticos (18%); en este subgrupo no se observó un efecto heterogéneo.

El estudio TNT (Treat to New Targets Trial) ha evaluado los efectos del tratamiento intensivo con estatinas (atorvastatina 80 mg/día) comparado con el tratamiento estándar (atorvastatina 10 mg/día) en 10.001 pacientes con cardiopatía isquémica estable<sup>346</sup>. El tratamiento intensivo (cLDL medio = 2,0 mmol/l [77 mg/dl]) se asoció con una reducción del riesgo del 22%, comparado con el tratamiento estándar (cLDL medio = 2,6 mmol/l [101 mg/dl]), durante un período medio de seguimiento de 4,9 años. En un reciente análisis de subgrupos del estudio TNT se informó de los resultados del tratamiento intensivo, comparado con el tratamiento estándar, en 1.501 pacientes diabéticos; 735 pacientes fueron tratados con 10 mg/día de atorvastatina y 748 con 80 mg/día de atorvastatina. El valor medio de cLDL al final del tratamiento fue del 2,6 mmol/l (99 mg/dl) para el primer grupo (10 mg/día de atorvastatina) y de 2,0 mmol/l (77 mg/dl) para el segundo grupo (80 mg/día de atorvastatina). En 135 pacientes (17,9%) tratados con 10 mg de atorvastatina ocurrió un evento primario, comparado con 103 pacientes (13,8%) del grupo de 80 mg de atorvastatina (HR = 0,75; p = 0,026). También se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos, a favor del tratamiento con 80 mg de atorvastatina, en relación con el tiempo transcurrido hasta el primer evento cerebrovascular (HR = 0,69; IC del 95%, 0,48-0,98; p = 0,037) y hasta cualquier evento cardiovascular (HR = 0,85; IC del 95%, 0,73-1,00; p = 0,044)<sup>181</sup>.

### *Objetivos del tratamiento para la prevención secundaria*

Según las pruebas científicas derivadas de los datos recogidos en los ensayos clínicos aleatorizados y con-

trolados, el Grupo de Trabajo de las Sociedades Europeas sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular (Third Joint European Societies Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice)<sup>347</sup> recomienda los siguientes objetivos de tratamiento para los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida: colesterol total < 4,5 mmol/l (174 mg/dl) y cLDL < 2,5 mmol/l (97 mg/dl). Este objetivo para el cLDL es similar al propuesto por el panel de expertos del ATP-III (Adult Treatment Panel III) del Programa de Educación sobre el Colesterol de los Estados Unidos<sup>348</sup>. Más recientemente, sus guías de actuación clínica han sido revisadas a la vista de los datos procedentes de nuevos ensayos clínicos<sup>348</sup>. Por ello, en los pacientes de muy alto riesgo, incluidos los pacientes diabéticos y con ECV sintomática, se señala como opción terapéutica un objetivo de 1,8 mmol/l (70 mg/dl) para el cLDL.

### *Prevención primaria*

Considerando el alto riesgo de ECV en los pacientes diabéticos, además de una tasa más alta de mortalidad asociada con el primer evento, la prevención primaria mediante hipolipemiantes es un importante componente de la estrategia global de prevención en pacientes con DM2. Disponemos de información procedente de estudios aleatorizados y controlados, que incluyen grandes cohortes de pacientes diabéticos, como el estudio HPS<sup>344</sup> y el estudio ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm)<sup>349</sup>. En este último estudio se comparó el tratamiento con 10 mg de atorvastatina frente a placebo en 10.305 pacientes hipertensos con un colesterol (no determinado en ayunas)  $\leq$  6,5 mmol/l (251 mg/dl), de los cuales 2.532 tenían DM2. El tratamiento con atorvastatina se asoció con una reducción del 36% en el objetivo primario de IM no fatal y cardiopatía isquémica fatal, tras un período medio de seguimiento de 3,3 años. Las pruebas de heterogeneidad mostraron que los pacientes con diabetes (n = 2.532) tuvieron la misma respuesta al tratamiento, aunque el escaso número de eventos (n = 84) no permitió una valoración fiable del efecto en este subgrupo. En el estudio HPS se incluyó a 2.912 pacientes diabéticos con enfermedad vascular sintomática<sup>344</sup>. En esta cohorte de pacientes, la reducción del riesgo fue del 33% (p = 0,0003) con 40 mg/día de simvastatina. En el estudio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) se comparó el tratamiento con 10 mg de atorvastatina frente a placebo, en una población de pacientes con DM2 (de 40-75 años) sin valores elevados de colesterol (cLDL basal = 3,0 mmol/l [116 mg/dl]), pero con uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: hipertensión, retinopatía, proteinuria o hábito tabáquico. Tras un seguimiento medio de 3,9 años, la reducción del riesgo de las complicaciones cardiovasculares más importan-

tes fue del 37% ( $p = 0,001$ ). En ninguno de los 3 estudios mencionados fue evidente la heterogeneidad del efecto en relación con el LDL basal u otros valores de lípidos<sup>350</sup>.

### *Objetivos del tratamiento para la prevención primaria*

En las guías de práctica clínica elaboradas conjuntamente por las sociedades europeas, los objetivos del tratamiento de prevención primaria para los pacientes diabéticos son similares a los objetivos para los pacientes con enfermedad sintomática: colesterol  $< 4,5$  mmol/l ( $< 174$  mg/dl) y cLDL  $< 2,5$  mmol/l ( $< 97$  mg/dl). En esta guía se incluye también a los pacientes con DM1 y proteinuria<sup>347</sup>. En el ATP-III, la mayoría de los pacientes con diabetes sin enfermedad sintomática fueron considerados de alto riesgo, proponiéndose un objetivo de cLDL  $< 2,6$  mmol/l (100 mg/dl). Dado que, en los estudios HPS y CARDS, los pacientes diabéticos con valores bajos de cLDL mostraron un beneficio relativo similar al de los pacientes con valores más altos tras el tratamiento con estatinas, se plantea la importante cuestión clínica de si conviene instaurar el tratamiento con estatinas en los pacientes con niveles de colesterol  $< 2,6$  mmol/l ( $< 100$  mg/dl). De momento, esta decisión se deja a juicio clínico<sup>346</sup>. En los pacientes diabéticos considerados de bajo riesgo, no se iniciará el tratamiento farmacológico si el cLDL es  $< 3,4$  mmol/l ( $< 131$  mg/dl). Las guías más recientes de la ADA recomiendan que, en los pacientes diabéticos con un colesterol total  $> 3,5$  mmol/l ( $> 135$  mg/dl) se instaure el tratamiento con estatinas para alcanzar una reducción del cLDL de un 30-40%, sin tener en cuenta los valores basales<sup>351</sup>.

En los pacientes con DM1, los cuales tienen un riesgo alto de desarrollar ECV a lo largo de la vida, no se dispone de suficientes pruebas para determinar el papel del tratamiento con estatinas en la prevención primaria.

### **Estudios clínicos con fibratos**

Hasta el momento disponemos de menos información derivada de ensayos clínicos controlados para determinar las pautas clínicas en lo que se refiere al tratamiento con fibratos comparado con el tratamiento a base de estatinas. En el estudio VAHIT (Veterans Administration HDL Trial) se comparó el gemfibrozilo con placebo en 2.531 varones con cardiopatía isquémica estable y concentraciones bajas de cHDL (cHDL basal = 0,8 mmol/l [31 mg/dl]) y un cLDL prácticamente normal (cLDL basal = 2,8 mmol/l [108 mg/dl]). Tras un seguimiento medio de 5,1 años, el gemfibrozilo se asoció con una reducción del 22% del riesgo del objetivo primario de IM no fatal o muerte coronaria

( $p = 0,006$ ). En un subgrupo de 309 pacientes diabéticos, el parámetro de valoración combinado de muerte coronaria, ACV e IM se redujo en el 32% (un 41% en muerte coronaria y un 40% en ACV). Los resultados de este estudio indican que hay un beneficio más allá de la reducción del cLDL, de forma que el tratamiento con gemfibrozilo no alteró el cLDL, pero aumentó el cHDL un 6% y disminuyó los triglicéridos un 31%<sup>353,354</sup>.

En el estudio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) se evaluó el efecto del fenofibrato (200 mg/día en preparación microzinada) comparado con placebo en la DM2, con ECV previa ( $n = 2.131$ ) y sin ECV previa ( $n = 7.664$ )<sup>355</sup>. Tras una duración de 5 años, el tratamiento con fenofibrato se asoció con una reducción del 11% del riesgo relativo (HR = 0,89; IC del 95%, 0,75-1,05) en el objetivo de valoración primario de muerte por enfermedad coronaria e IM no fatal, reducción estadísticamente no significativa ( $p = 0,16$ ). El IM no fatal se redujo de manera significativa (HR = 0,76; IC del 95%, 0,62-0,94;  $p = 0,01$ ), pero la mortalidad por enfermedad coronaria mostró un aumento no significativo (HR = 1,19; IC del 95%, 0,90-1,57;  $p = 0,22$ ). El número total de complicaciones cardiovasculares (muerte cardíaca, IM y revascularización coronaria o carotídea) se redujo significativamente en el grupo de tratamiento con fenofibrato ( $p = 0,035$ ). La mortalidad total fue del 6,6% en el grupo placebo y del 7,3% en el grupo de fenofibrato ( $p = 0,18$ ). En un análisis post hoc, el tratamiento con fenofibrato se asoció con una reducción de los eventos coronarios en pacientes sin ECV, pero no en los pacientes con ECV previa ( $p = 0,03$  para la interacción).

Los conflictivos resultados del estudio FIELD han suscitado muchas conjeturas. Probablemente, el grado de dislipemia basal (colesterol total 5,0 mmol/l [195 mg/dl], triglicéridos totales 2,0 mmol/l [173 mg/dl], cLDL 3,1 mmol/l [119 mg/dl] y cHDL 1,1 mmol/l [43 mg/dl]) fue insuficiente para demostrar el efecto óptimo del fármaco. En el estudio VAHIT (Veterans Administration HDL Trial), un estudio sobre prevención secundaria en el que se demostraron resultados positivos con el gemfibrozilo, el cHDL basal fue de 0,8 mmol/l. Otros posibles elementos de confusión pueden ser la alta tasa de introducción del tratamiento con estatinas en el grupo placebo, el efecto potencialmente adverso del fenofibrato en las concentraciones de homocisteína (un incremento de 3,7 mmol/l) y el impacto relativamente bajo de la reducción del cLDL y el aumento del cHDL (sólo el 2% al finalizar el estudio). Sin embargo, tras los resultados del estudio FIELD, la mayor conclusión que se extrae es que las pautas para la estrategia de tratamiento no se han modificado y que las estatinas continúan siendo la opción más importante de tratamiento en la mayoría de los pacientes diabéticos.

## Pautas para el cHDL y los triglicéridos

Dada la escasa información disponible derivada de estudios controlados, las guías de actuación clínica son menos específicas en cuanto a los objetivos de tratamiento para el cHDL y los triglicéridos. Sin embargo, en las guías elaboradas conjuntamente por las sociedades europeas se reconoce que las concentraciones bajas de cHDL ( $< 1$  mmol/l [39 mg/dl] en los varones y  $< 1,2$  mmol/l [46 mg/dl] en las mujeres) y los valores altos de triglicéridos en ayunas ( $> 1,7$  mmol/l [151 mg/dl]) son marcadores de un aumento de riesgo vascular. Según las últimas actualizaciones del ATP-III para pacientes considerados de muy alto riesgo, tales como los pacientes diabéticos con enfermedad vascular sintomática, en presencia de triglicéridos altos y cHDL bajo se puede considerar el tratamiento combinado a base de un fibrato o ácido nicotínico y un reductor del cLDL<sup>348</sup>. Cuando la concentración de triglicéridos es  $> 2,3$  mmol/l ( $> 189$  mg/dl) pero los valores de cLDL se ajustan a los objetivos de tratamiento tras la administración de estatinas, se recomienda un segundo objetivo de «colesterol no HDL» (colesterol total menos cHDL) con un aumento de 0,8 mmol/l (31 mg/dl) sobre los objetivos predefinidos para el LDL.

## Presión arterial

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
En pacientes con diabetes e hipertensión se recomienda el control de la presión arterial a valores $< 130/80$ mmHg.	I	B
El riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes e hipertensión aumenta sustancialmente. Este riesgo se puede reducir de manera efectiva mediante tratamiento para reducir la presión arterial.	I	A
Normalmente el paciente diabético requiere una combinación de fármacos antihipertensivos para un control satisfactorio de la presión arterial.	I	A
En el paciente diabético se prescribirá un inhibidor del sistema renina-angiotensina como parte del tratamiento antihipertensivo.	I	A
La identificación de microalbuminuria y el adecuado control del tratamiento antihipertensivo, incluido el uso de IECA y bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, mejora la morbilidad microvascular y macrovascular en la DM1 y DM2.	I	A

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## Antecedentes

La hipertensión es 3 veces más frecuente en los pacientes con DM2 que en los pacientes no diabéticos<sup>356,357</sup> y es más habitual también en pacientes con DM1. En esta última, la nefropatía precede normalmente a la hipertensión, acelerando entonces el progreso de las complicaciones microvasculares y macrovasculares. La obesidad, el aumento de la edad y la aparición de enfermedad renal incrementan la prevalencia de la hipertensión en los pacientes diabéticos<sup>358</sup>. La diabetes y la hipertensión son factores aditivos de riesgo de aterosclerosis y ECV; la hipertensión aumenta el riesgo de estas enfermedades en los pacientes con diabetes, comparados a los sujetos hipertensos normoglucémicos, como se demostró en los estudios Multiple Risk Factor Intervention Trial<sup>359,360</sup> y PROspective Cardiovascular Munster (PROCAM), entre otros<sup>361</sup>. Hay varias razones para explicar este aumento de riesgo, y una de ellas es una mayor susceptibilidad de la pared vascular al estrés inducido por la presión arterial. El miocardio del diabético puede ser también más sensible a otros factores de riesgo de ECV, con lo que aumenta el riesgo de hipertrofia miocárdica, isquemia e insuficiencia cardíaca<sup>362</sup>. Además, la elevación de la presión arterial acelera la nefropatía diabética, lo que crea un círculo vicioso una vez que se han instalado ambas entidades<sup>363</sup>. Hay que señalar que la estenosis de las arterias renales puede ser la causante de la insuficiencia renal y la hipertensión en los pacientes diabéticos. Es imprescindible el cribado de esta enfermedad en los pacientes con hipertensión refractaria y/o insuficiencia renal.

## Objetivos del tratamiento

Los estudios UKPDS y HOT (Hypertension Optimal Treatment) revelaron que una estrategia intensiva de tratamiento para la hipertensión está asociada con una menor incidencia de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con diabetes<sup>364,365</sup>. En los pacientes diabéticos asignados al grupo de estricto control de la hipertensión se observó una reducción de las manifestaciones de la ECV, como los ACV y la enfermedad renal, comparado con los pacientes del grupo de menor control. Hay consenso general sobre la recomendación de valores más bajos de presión arterial ( $< 130/80$  mmHg) en los pacientes diabéticos que en los pacientes sin diabetes ( $< 140/90$  mmHg). Si lo toleraran, los pacientes diabéticos con nefropatía deberían ser tratados para alcanzar valores incluso más bajos de presión arterial. El tratamiento agresivo de la hipertensión puede inicialmente elevar la creatinina sérica, pero a largo plazo tendrá beneficios sobre la función renal.

## ¿Cómo bajar la presión arterial?

Los cambios en el estilo de vida deben ser la base del tratamiento de todos los pacientes con hiperten-

sión. Sin embargo, aunque estos cambios sean importantes, no son suficientes para conseguir un control adecuado de la presión arterial. La mayoría de los pacientes necesita, además, tratamiento farmacológico y, en muchos casos, tratamiento combinado con varios agentes antihipertensivos. Los datos recogidos en registros y estudios clínicos revelan que, en un gran porcentaje de pacientes con diabetes, la hipertensión no se puede controlar de acuerdo con los objetivos recomendados (presión arterial sistólica < 130 mmHg y presión arterial diastólica < 80 mmHg)<sup>366,367</sup>. Por esta razón, parece que queda todavía un gran potencial para mejorar el tratamiento del paciente. A este respecto, se han desarrollado pocos estudios importantes, prospectivos y aleatorizados sobre el tratamiento de la hipertensión en los pacientes diabéticos. Sin embargo, en varios estudios controlados por placebo, en los que se incluía un número considerable de pacientes diabéticos, se ha

informado de los resultados específicos para este subgrupo (tabla 10). Uno de los hallazgos más consistente es una marcada reducción del riesgo de complicaciones vasculares subsiguientes entre los pacientes asignados a tratamiento activo, comparado con los pacientes del grupo placebo. Este hallazgo es consistente en todos los tipos de fármacos antihipertensivos que han sido investigados.

El efecto beneficioso de los diuréticos, los bloqueadores beta, los bloqueadores de los canales del calcio y los IECA, como tratamiento inicial, está ampliamente documentado<sup>368-373</sup>. De manera más reciente se ha realizado un estudio comparativo de los diferentes agentes antihipertensivos (tabla 11). Parece que los bloqueadores del sistema de la renina-angiotensina-aldosterona son particularmente útiles, en especial en los pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular muy alto<sup>374-376</sup>. Las pruebas científicas más recientes apoyan el uso de un IECA, en lugar de bloqueadores de los canales del cal-

**TABLA 10. Efectos del tratamiento con fármacos antihipertensivos comparados con placebo o con tratamiento menos intensivo según los resultados publicados de los ensayos clínicos**

Estudio	Tratamiento comparado	Resultados primarios	Reducción del riesgo (%)			
			Diabetes absoluta		Diabetes relativa	
			Sí	No	Sí	No
HDFP	Diuréticos frente a tratamiento estándar	Mortalidad por todas las causas	27	21	4,2	3,0
SHEP	Diuréticos frente a placebo	ACV	54	23	8,8	3,1
Syst-EUR	BCC frente a placebo	ACV	69	36	18,3	4,5
HOT	Presión diastólica < 80 mmHg frente a < 90mmHg	IM/ACV/mortalidad cardiovascular	51	11	12,5	1,0
HOPE	IECA frente a placebo	IM/ACV/mortalidad cardiovascular	25	21	4,5	2,2

BCC: bloqueadores de los canales del calcio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Tomado de HDFP<sup>363</sup>, SHEP<sup>368</sup>, Syst-EUR<sup>370</sup>, HOT<sup>365</sup> y HOPE<sup>372,373</sup>

**TABLA 11. Efectos del tratamiento expresado en razones de riesgo (*hazard ratio*, IC del 95%) en estudios aleatorizados en los que se compararon distintos tratamientos en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2**

Estudio	Tratamiento comparado	n	Enfermedad coronaria <sup>a</sup>	Efecto en algunas variables de resultados		
				ACV	Mortalidad	Mortalidad CV
UKPDS	IECA frente a BB	1.148	NS	NS	NS	NS
FACET	IECA frente a BCC	380	NS	NS	NS	NS
ABCD	IECA frente a BCC	470	0,18 (0,07-0,48)	NS	NS	NS
CAPP	IECA frente a BB/Tz	572	0,34 (0,17-0,67)	NS	0,54 (0,31-0,96)	0,48 (0,21-1,10)
STOP-2	IECA-1 frente a BB/Tz	488	0,51 (0,28-0,92)	NS	NS	NS
STOP-2	BCC frente a BB/Tz	484	NS	NS	NS	NS
NORDIL	BCC frente a BB/Tz	727	NS	NS	NS	NS
INSIGHT	BCC frente a BB/Tz	1.302	NS	NS	NS	NS
ALLHAT	IECA frente a Tz	6.929	NS	NS	NS	NS
ALLHAT	BCC frente a Tz	7.162	NS	NS	NS	NS
LIFE	BRA/Tz frente a BB/Tz	1.195	NS	0,79 (0,55-1,14)	0,61 (0,45-0,84)	0,63 (0,42-0,95)
ASCOT	BCC/IECA frente a BB/Tz	5.145	ND	Eventos cardiovasculares mayores combinados 0,86 (0,76-0,98)		

BRA: bloqueadores de los receptores de la angiotensina; CV: cardiovascular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; Tz: diuréticos del tipo de las tiazidas (o análogos); NS: no significativo; ND: no documentado.

<sup>a</sup>Infarto de miocardio, fundamentalmente.

Tomada de UKPDS<sup>364</sup>, FACET<sup>375</sup>, ABCD<sup>374</sup>, CAPP<sup>376</sup>, STOP-2<sup>384</sup>, STOP-2<sup>384</sup>, NORDIL<sup>385</sup>, INSIGHT<sup>386</sup>, ALLHAT<sup>380</sup>, ALLHAT<sup>380</sup>, LIFE<sup>378</sup> y ASCOT<sup>387</sup>.

cio, como primera terapia cuando se trata de prevenir o retrasar la aparición de la microalbuminuria en pacientes hipertensos con diabetes<sup>377</sup>. En el estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension), en el que se incluyó a pacientes de alto riesgo con hipertrofia ventricular izquierda establecida, el tratamiento antihipertensivo inicial con un bloqueador de los receptores de la angiotensina (losartán) resultó ser más efectivo en la reducción del objetivo cardiovascular primario que un bloqueador beta selectivo (atenolol). En este estudio, el efecto beneficioso del losartán fue incluso más evidente en la población diabética, con una diferencia estadísticamente significativa también en la mortalidad por todas las causas<sup>378</sup>. Hay que destacar que la gran mayoría de los pacientes de ambos grupos fueron tratados también con hidroclorotiazida, además del bloqueador de los receptores de la angiotensina o de los bloqueadores beta.

Como se señala en la tabla 10, la reducción del riesgo absoluto mediante el tratamiento de la hipertensión en pacientes con diabetes es consistentemente más elevada en los pacientes diabéticos que en los pacientes no diabéticos. El principal objetivo del tratamiento de la hipertensión en el paciente diabético es, por tanto, la reducción de la presión arterial, aunque parece menos importante determinar qué tipo de fármacos o combinación de fármacos se utilizan para ello.

Sin embargo, se incluirá un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona como parte de la combinación de fármacos. Es importante controlar la función renal cuando se instaure un IECA o un bloqueador de la angiotensina, en especial si se tiene en cuenta el riesgo de deterioro de la función renal en presencia de estenosis de las arterias renales<sup>182</sup>.

Una cuestión que ha sido ampliamente discutida durante las últimas décadas es si la acción metabólica de los distintos agentes antihipertensivos es importante para los resultados cardiovasculares a largo plazo. Se ha establecido claramente que el uso de tiacidas o bloqueadores beta se asocia con un aumento del riesgo de desarrollo de DM2, comparado con el tratamiento con bloqueadores de los canales del calcio y los inhibidores del sistema de la renina-angiotensina-aldosterona<sup>379,380</sup>. No obstante, se desconoce si el tratamiento con bloqueadores beta y/o tiacidas en pacientes con DM2 establecida provoca efectos metabólicos adversos clínicamente importantes, incluido un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares. En el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), los resultados fueron similares en los subgrupos tratados con un diurético, un IECA o un bloqueador de los canales del calcio<sup>381</sup>. Sin embargo, en este estudio, el subgrupo de pacientes con TDG fue mucho menor que el de pacientes diabéticos o normoglucémicos. Por ello, aunque los fármacos con efectos metabólicos negativos, especialmente la combinación de una tiacida y un bloqueador beta, se deberían evitar como primera opción de

tratamiento del paciente hipertenso con síndrome metabólico, la reducción de la presión arterial parece más importante que las posibles pequeñas alteraciones del metabolismo en los pacientes con diabetes establecida<sup>382</sup>. En un subestudio del ASCOT se encontró una posible explicación a las diferencias entre el tratamiento hipotensor con atenolol/tiacida y amlodipina/perindopril<sup>155</sup>. El tratamiento con un bloqueador beta y una tiacida no redujo la presión arterial en la misma medida que la otra combinación de fármacos. Se señaló que este hallazgo podría guardar relación con una menor protección cardiovascular de la primera combinación mencionada.

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

### Enfermedad coronaria arterial

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La estratificación del riesgo debe formar parte de la evaluación inicial del paciente diabético tras un SCA.	IIa	C
En todo paciente diabético tras un SCA deberán establecerse y aplicarse los objetivos del tratamiento, tal como aparecen en la tabla 13.	IIa	C
Los pacientes con IAM y diabetes deben ser considerados para tratamiento trombolítico de la misma forma que los pacientes no diabéticos.	IIa	A
Cuando sea posible, deberán plantearse la angiografía y la revascularización mecánica en los pacientes diabéticos con SCA.	IIa	B
Los bloqueadores beta reducen la morbilidad y la mortalidad en los pacientes diabéticos con SCA.	IIa	B
La aspirina se administrará con las mismas indicaciones y en dosis similares a los pacientes diabéticos y no diabéticos.	IIa	B
Los inhibidores de la agregación plaquetaria dependientes de los receptores para el difosfato de adenosina (ADP) pueden estar indicados en combinación con aspirina en los pacientes diabéticos con SCA.	IIa	C
Añadir un IECA al tratamiento disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes diabéticos con ECV establecida.	I	A
Los pacientes diabéticos con IAM se benefician de un control estricto del metabolismo de la glucosa. Dicho control puede realizarse con diferentes estrategias de tratamiento.	IIa	B

<sup>a</sup>Clase de recomendación.  
<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## Epidemiología

Diabetes y síndrome coronario agudo. La diabetes es frecuente entre los pacientes con SCA. El porcentaje varía del 19 al 23% en los últimos registros multinacionales<sup>389-391</sup>. Al realizarse una PTOG en los pacientes con IAM y sin diabetes diagnosticada, el 65% de los pacientes presentó una regulación anormal de la glucemia (un 25% diabetes previa no diagnosticada y un 40% GAA), una proporción mucho más alta que en controles sanos de edad y sexo similares, entre los que el 65% tenía una regulación normal de la glucemia<sup>392,393</sup>. En el registro Euro Heart Survey sobre diabetes y corazón, en el que se incluyó a pacientes de 25 países, se identificó un 22% de diabetes no diagnosticada en pacientes ingresados por un evento agudo de cardiopatía isquémica al realizarse una PTOG<sup>395</sup>. Por ello, el porcentaje total de DM entre los pacientes con SCA se podría situar, aproximadamente, en un 45%<sup>396</sup>.

Implicaciones pronósticas. La mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo tras el IM ha disminuido a lo largo de los años. Sin embargo, los pacientes con diabetes no se han beneficiado de la misma forma que los pacientes no diabéticos. Los pacientes con diabetes previamente diagnosticada ingresados por SCA tienen una mortalidad intrahospitalaria más elevada (el 11,7, el 6,3 y el 3,9% en el IM con y sin elevación del segmento ST y angina inestable) que los pacientes no diabéticos (el 6,4, el 5,1 y el 2,9%), según los datos del registro GRACE<sup>389</sup>. La diabetes está asociada con una mayor mortalidad a largo plazo y es la causante del 15-34% tras un año y hasta el 43% tras 5 años. El riesgo relativo para la mortalidad total atribuido a la diabetes, tras el ajuste de las diferencias en las características basales, enfermedades concomitantes y tratamiento inicial, varía entre el 1,3 y el 5,4, y es ligeramente superior en las mujeres que en los varones. Los pacientes con DM2 de nuevo diagnóstico tienen la misma tasa de reinfarcto, ACV y mortalidad al año tras un infarto agudo de miocardio (IAM) que los pacientes con diabetes previamente diagnosticada<sup>406</sup>. Entre las complicaciones más serias de los pacientes con SCA se incluyen la isquemia miocárdica recurrente, la disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca severa, la inestabilidad eléctrica, el reinfarcto, el ACV o la muerte. La mayoría de estas complicaciones son significativamente más frecuentes en los pacientes diabéticos (para una visión más completa de este tema, consulte la tabla 17 de la versión completa de esta guía en [www.escardio.org](http://www.escardio.org))<sup>388,391,397-406</sup>.

El marcado aumento del riesgo ajustado de muerte asociado con la diabetes después de la fase aguda de los eventos coronarios indica la importancia del papel de las perturbaciones del metabolismo de la glu-

cosa. Cualquier grado de disglucemia provoca alteraciones en el metabolismo del sustrato energético, incluida la resistencia a la insulina, el aumento de las concentraciones de ácidos grasos no esterificados y el excesivo estrés oxidativo<sup>201,408</sup>. Estas alteraciones metabólicas se amplifican aún más con la aparición de un IM, ya que el dolor de pecho, la falta de aire y la ansiedad provocan un aumento del tono adrenérgico inducido por el estrés. Frecuentemente, los pacientes diabéticos tienen cardiopatía isquémica extensa y difusa, una reserva vasodilatadora disminuida, una actividad fibrinolítica reducida, una agregación plaquetaria aumentada, disfunción autonómica y la posibilidad de miocardiopatía diabética (para más detalles, consulte el capítulo sobre fisiopatología en la versión completa de esta guía). Todos estos factores deben ser considerados a la hora de decidir el tratamiento. Las perturbaciones en el control de la glucosa pueden tener también consecuencias a largo plazo. En la DM2, el control metabólico, determinado por la glucosa plasmática en ayunas o por la HbA<sub>1c</sub>, es un factor importante de riesgo de desarrollo de enfermedad coronaria. Además, un valor alto de glucosa plasmática en el momento del ingreso hospitalario es un poderoso predictor de la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos<sup>327,409,411</sup>.

## Fundamentos del tratamiento

En relación con los tratamientos basados en la evidencia y las intervenciones coronarias, los pacientes diabéticos están peor tratados que los pacientes no diabéticos<sup>324,404</sup>. En particular, parece que las heparinas, los agentes trombolíticos y las intervenciones coronarias se utilizan con menor frecuencia en este subgrupo de pacientes. Una posible explicación sería la ausencia de síntomas típicos en los pacientes diabéticos con isquemia coronaria como consecuencia de la neuropatía autonómica. Los datos publicados indican que, en los pacientes diabéticos, la prevalencia de la isquemia silente es del 10-20%, comparada con el 1-4% en las poblaciones no diabéticas<sup>264</sup>. Por esta razón, los infartos silentes o con síntomas atípicos son más comunes en los pacientes diabéticos, lo que resulta en un mayor retraso en el ingreso del paciente en el hospital y el diagnóstico, y por tanto, en una reducción de las posibilidades de que se administre el tratamiento adecuado. Otra posible explicación sería que el paciente diabético se considera más vulnerable y que esta enfermedad se considera una contraindicación relativa para ciertas modalidades de tratamiento. Sin embargo, los cuidados coronarios basados en la evidencia, entre los que se incluye la angiografía coronaria precoz y, siempre que fuese posible, la revascularización, son tan efectivos en el paciente diabético como en el paciente no diabético, y

no hay pruebas de que el paciente diabético sea más propenso a presentar efectos secundarios.

### Estratificación del riesgo

Los pacientes con SCA y DM concomitante, previamente diagnosticada o de nuevo diagnóstico, presentan un alto riesgo de subsiguientes complicaciones. Es importante realizar una evaluación detallada del riesgo que permita identificar los riesgos específicos y los objetivos que se deben cumplir en la estrategia de tratamiento a largo plazo<sup>415,416</sup>. Para ello es preciso realizar: *a)* una evaluación en profundidad de la historia y los signos de enfermedad periférica, renal y cerebrovascular; *b)* una detallada evaluación de los factores de riesgo, como las concentraciones de lípidos en sangre, la presión arterial, además del tabaquismo y los hábitos de vida; *c)* una evaluación de los predictores clínicos de riesgo, como presencia de insuficiencia cardíaca, hipotensión y riesgo de arritmias, con especial atención a las disfunciones autonómicas; *d)* pruebas que permitan determinar la isquemia inducible mediante el control del segmento ST, una prueba de esfuerzo, una ecocardiografía de estrés o una tomografía de perfusión miocárdica (se optará por el método más adecuado para el paciente según las condiciones clínicas), y *e)* una valoración de la viabilidad miocárdica y la función ventricular mediante ecocardiografía con Doppler y/o resonancia magnética. La fiabilidad (sensibilidad/especificidad) de la prueba de esfuerzo, la ecocardiografía de estrés o la tomografía de perfusión miocárdica es muy importante para la identificación de la isquemia en los pacientes diabéticos. Algunos elementos de confusión pueden ser el umbral potencialmente más alto para el dolor debido a la disfunción autonómica, la naturaleza difusa o multivasa de la enfermedad coronaria, las anomalías electrocardiográficas basales, una respuesta pobre en la prueba de esfuerzo típica del paciente diabético, la coexistencia de enfermedad arterial periférica y el uso de medicación múltiple. En este contexto, una evaluación clínica metódica y una valoración bien enfocada de los resultados de las pruebas de laboratorio tienen especial importancia.

### Objetivos del tratamiento

En la tabla 12 se resumen las opciones de tratamiento disponibles, dirigidas a proteger y optimizar la función miocárdica, que permiten la estabilización de las placas vulnerables, la prevención de eventos recurrentes mediante el control de la actividad protrombótica y contrarrestar el progreso de las lesiones ateroscleróticas<sup>417,418</sup>. Según las pruebas científicas disponibles, las recomendaciones para la prevención secundaria son, en términos generales, válidas para los pacientes con diabetes y sin diabetes. En todo caso, la estrategia de

**TABLA 12. Opciones de tratamiento según la evidencia acumulada**

---

Revascularización
Medicación antiisquémica
Agentes antiplaquetarios
Agentes antitrombina
Prevención secundaria mediante:
Cambios en el estilo de vida, incluida la alimentación y la actividad física
Dejar de fumar
Bloqueadores del sistema de la renina-angiotensina
Control de la presión arterial
Medicación hipolipemiante
Control de las concentraciones de glucosa en sangre

---

tratamiento para los primeros debe ser más ambiciosa. Para lograr una reducción similar del riesgo, el NNT para salvar una vida o prevenir un objetivo definido es menor en los pacientes diabéticos debido a que éstos presentan un riesgo absoluto más elevado.

Los objetivos más importantes del tratamiento aparecen definidos en la tabla 13, en la que se resumen las recomendaciones para la prevención secundaria basadas en las pruebas acumuladas, incluidos los datos de las guías de actuación clínica y los documentos de consenso publicados más recientemente<sup>130,419-421</sup>.

### Tratamientos específicos

#### Trombolisis

Un metaanálisis de los datos recogidos de 43.343 pacientes con IM, de los cuales el 10% tenía historia de diabetes, reveló que el número de vidas salvadas gracias al tratamiento trombolítico fue del 37% en la cohorte de pacientes diabéticos, comparado con el 15 en el grupo sin diabetes<sup>422</sup>. Debido al mayor riesgo del paciente diabético, el NNT para salvar una vida es menor en la cohorte de diabéticos, lo cual se corresponde con un beneficio absoluto mayor del tratamiento trombolítico en el paciente diabético comparado con el no diabético. La contraindicación de la trombolisis en el paciente diabético sobre la base de un aumento del riesgo de sangrado ocular o cerebral no tiene una base real.

#### Revascularización temprana

La revascularización durante los 14 primeros días tras el IM con/sin elevación del segmento ST resultó en una reducción del 53% de la mortalidad al año en los pacientes sin diabetes y del 64% en los pacientes diabéticos (el 15 frente al 5%; RR = 0,36; IC del 95%, 0,22-0,61)<sup>424,425</sup>. En el estudio FRISC-II, la estrategia de reperfusión invasiva temprana entre los pacientes diabéticos con angina inestable o IM sin elevación del segmento ST redujo significativamente el objetivo de valoración combinado de muerte o reinfarto del 29,9 al

**TABLA 13. Objetivos de tratamiento recomendados para los pacientes con diabetes y enfermedad coronaria**

PAS/PAD (mmHg)	< 130/80
En caso de afectación renal, proteinuria >1 g/24 h	< 125/75
Control de la glucemia <sup>445</sup>	
HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>a</sup>	≤ 6,5
Glucosa en plasma venoso expresada en mmol/l (mg/dl)	
Ayunas	< 6,0 (108)
Posprandial (pico)	< 7,5 (135) DM2 7,5-9,0 (135-160) DM1
Perfil lipídico expresado en mmol/l (mg/dl)	
Colesterol total	< 4,5 (175)
cLDL	≤ 1,8 (70)
cHDL	
Varones	> 1,0 (40)
Mujeres	> 1,2 (> 46)
Triglicéridos <sup>b</sup>	< 1,7 (< 150)
CT/HDL <sup>b</sup>	< 3
Dejar de fumar	Obligatorio
Actividad física regular (min/día)	> 30-45
Control del peso	
IMC	< 25
En caso de sobrepeso, reducción de peso (%)	10
Perímetro de cintura (óptimo, según etnia, cm)	
Varones	< 94
Mujeres	< 80
Hábitos alimentarios	
Ingesta de sal (g/día)	< 6
Ingesta de grasa (% de la ingesta calórica)	
Grasas saturadas	< 10
Grasas <i>trans</i>	< 2
Grasas poliinsaturadas n-6	4-8
Grasas poliinsaturadas n-3	2 g/día de ácido linolénico y 200 mg/día de ácidos grasos de cadena muy larga

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; DM1 y 2: diabetes mellitus de tipos 1 y 2; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total; IMC: índice de masa corporal.

<sup>a</sup>Estandarizada según el estudio DCCT para la reformulación de algunos estándares europeos<sup>156</sup>.

<sup>b</sup>No recomendado para el seguimiento del tratamiento sino para la evaluación del riesgo metabólico.

Adaptada de las Guías Europeas para la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular<sup>419</sup>.

20,6% (odds ratio [OR] = 0,61; IC del 95%, 0,36-0,54)<sup>405</sup>. El impacto relativo de la estrategia invasiva temprana fue similar tanto en la población diabética como en la no diabética. Esto quiere decir que, debido al mayor riesgo absoluto, el beneficio relativo fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. El NNT necesario para salvar una vida o prevenir un IM fue de 11 para los diabéticos y de 32 para los no diabéticos.

La elección entre una intervención coronaria percutánea (ICP) y un injerto de *bypass* aortocoronario (CABG) se trata más adelante en esta guía.

### Medicación antiisquémica

#### Bloqueadores beta

Aunque en gran medida esta recomendación se basa en el análisis de subgrupos, se recomienda el uso liberal de bloqueadores beta en pacientes diabéticos con IM, ya que sus efectos beneficiosos están sólidamente asentados en la fisiopatología. El tratamiento con bloqueadores beta tras el IM produce una reducción de la mortalidad total, deducción a la que se llegó tras la revisión sistemática de los informes publicados entre 1966-1997 realizada por Freemantle et al<sup>426</sup>. En este metaanálisis se observó una reducción de la mortalidad total del 23% (IC del 95%, 15-31%), lo que se puede traducir como un NNT de 42 pacientes tratados durante 2 años para salvar una vida. Los bloqueadores beta son especialmente efectivos en la reducción de la mortalidad tras el IM y la reducción de nuevos infartos en pacientes con historia de diabetes<sup>427-432</sup>. Por todo ello, en ausencia de contraindicaciones, se recomienda la administración de bloqueadores beta en todos los pacientes diabéticos con SCA<sup>427,428,433</sup>. Además, dichos pacientes son más propensos a desarrollar insuficiencia cardíaca y estudios recientes han documentado el efecto beneficioso de los bloqueadores beta en los pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>541,543,544</sup>.

Resulta razonable realizar una elección individualizada entre los distintos bloqueadores beta, teniendo en cuenta las enfermedades concomitantes y el tratamiento para la diabetes. En caso de que se administre insulina, se aconseja la elección de un antagonista selectivo beta 1; para los pacientes con enfermedad arterial periférica o resistencia importante a la insulina, un antagonista betaadrenérgico alfa 1, como el carvedilol, puede aportar beneficios adicionales en pacientes con enfermedad periférica o importante resistencia a la insulina<sup>434</sup>. Sin embargo, los datos más recientes indican que los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica se ven privados de este tratamiento que podría salvar su vida<sup>394,397,404</sup>.

#### Otros fármacos

Los nitratos y los antagonistas de los canales del calcio pertenecen al grupo de fármacos antiisquémicos. En los metaanálisis realizados más recientemente no se observaron beneficios en relación con la tasa de supervivencia con el uso de estos fármacos, aunque sí se ha informado de los efectos beneficiosos del diltiazem en pacientes con IM sin elevación del segmento ST<sup>418,435</sup>. Por tanto, no se recomienda el uso generalizado de antagonistas de los canales del calcio de acción prolongada o de nitratos, pero pueden ser útiles para el alivio de los síntomas en los pacientes tratados

previamente con bloqueadores beta o cuando la administración de éstos esté contraindicada.

#### Agentes antiplaquetarios y antitrombóticos

Se ha señalado que los pacientes diabéticos necesitan dosis más altas de aspirina para la supresión efectiva del tromboxano A<sub>2</sub> (derivado de las plaquetas), aunque este extremo no ha sido verificado. El análisis sistemático de los datos recogidos en 195 ensayos clínicos, en los que se incluyó a más de 135.000 pacientes (4.961 pacientes diabéticos) con alto riesgo de enfermedad arterial tratados con agentes antiplaquetarios como la aspirina, el clopidogrel, el dipiridamol y los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (de forma separada o en combinación), reveló que el riesgo de ACV, IM o muerte vascular experimentó una reducción del 25%, aproximadamente<sup>436</sup>. Los beneficios observados en los pacientes diabéticos fueron algo menores. Los Antithrombotic Trialists concluyeron que la dosis óptima de aspirina es de 75-150 mg diarios, con una dosis de carga de 150-300 mg, que se administrará en caso de necesidad de un efecto inmediato.

Cuando se añaden a la aspirina, el efecto de las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel), que inhiben la activación plaquetaria dependiente de los receptores del ADP, es favorable en los pacientes con angina inestable e IM sin elevación del segmento ST, con una reducción de la incidencia de muerte cardiovascular, IM o ACV del 11,4 al 9,3%; (RR = 0,80; IC del 95%, 0,72-0,90)<sup>437</sup>. Los resultados del estudio CURE llevaron a la recomendación del uso de copidogrel (75 mg/día) combinado con aspirina (75-100 mg/día) durante 9-12 meses tras un evento coronario agudo<sup>418,438</sup>. En los pacientes con diabetes y enfermedad vascular, el copidogrel ofrece una mejor protección que la aspirina frente a los eventos adversos serios (muerte vascular, reinfarto, ACV o reingreso por isquemia) (RR = 0,87; IC del 95%, 0,77-0,88; CAPRIE)<sup>439,440</sup>.

#### Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

A excepción de los informes del estudio GISSI-3, no se ha demostrado ninguna ventaja para los pacientes diabéticos, comparados con los no diabéticos, con el uso de los bloqueadores del sistema de la renina-angiotensina en relación con el IM. En un análisis de subgrupos de este estudio, la administración precoz de lisinopril redujo la mortalidad en los pacientes diabéticos, reducción que no se observó en los pacientes no diabéticos<sup>441</sup>. En el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) se evaluó la posibilidad de prevención de eventos cardiovasculares en los pacientes diabéticos mediante la administración de ramipril (IECA). Un total de 3.654 pacientes con diabetes y ECV previa o uno o más factores de riesgo de esta enfermedad fueron asignados a un subgrupo en el cual analizar la presencia de diabetes era un objetivo predeterminado<sup>372</sup>. Se

observó una reducción del 25% en el objetivo combinado de IM, ACV o muerte cardiovascular y una clara reducción en los resultados de cada uno de ellos. Más recientemente, en el estudio EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) se observó un alcance más amplio de estos hallazgos a una población que, en términos absolutos, presentaba un riesgo cardiovascular más bajo que en el estudio HOPE. La reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular mediante el tratamiento con perindopril fue evidente, con independencia del uso extensivo de otros tratamientos para la prevención secundaria. El beneficio proporcional para los pacientes con diabetes fue similar al obtenido en la población total. Sin embargo, el beneficio absoluto fue superior debido a una mayor tasa de eventos entre los sujetos diabéticos<sup>442,443</sup>.

En el capítulo dedicado al tratamiento para la reducción del riesgo cardiovascular se trata detalladamente el tema del control de la presión arterial y del uso de varios fármacos, incluidos los IECA, solos o combinados.

#### Fármacos hipolipemiantes

El uso de estos fármacos se trata más adelante en estas guías.

#### Control y soporte metabólico

Hay varias razones por las que un control metabólico intensivo durante el IAM puede ser beneficioso. Una de ellas es que aleja el metabolismo miocárdico de la betaoxidación de los ácidos grasos libres (FFA) hacia una utilización de la glucosa con menos gasto energético. Una forma de lograrlo es mediante la infusión de insulina y glucosa. El tratamiento intensivo para el control de la glucosa a base de insulina puede también potencialmente mejorar la función de las plaquetas, corregir las perturbaciones del perfil lipoproteínico y disminuir la actividad del inhibidor tipo 1 del activador plasminógeno y, de esta forma, mejorar la fibrinólisis espontánea. En los 2 estudios DIGAMI se analizó el concepto de control metabólico agudo y/o crónico. En el primer estudio se incluyó a 620 pacientes con diabetes e IAM, que fueron asignados al grupo control o al grupo de tratamiento intensivo con insulina instaurado con una infusión de insulina y glucosa durante las primeras 24 h tras el IM<sup>323</sup>. En el seguimiento a largo plazo durante un período medio de 3,4 años se observó una reducción del 11% en la mortalidad absoluta en el grupo asignado a tratamiento intensivo con insulina, equivalente a una vida salvada por cada 9 pacientes tratados<sup>409</sup>. Una cuestión de especial interés fue que los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con insulina y con un riesgo relativamente bajo fueron los más beneficiados. La HbA<sub>1c</sub>, utilizada para determinar el estado del control metabólico, disminuyó una

media del 1,4% en este grupo de pacientes. La relación epidemiológica claramente establecida entre las concentraciones de glucemia en el momento del ingreso hospitalario y la mortalidad fue sólo evidente en los pacientes del grupo control, lo cual indica que un tratamiento metabólico adecuado antes, durante y después del infarto atenúa los efectos nocivos de las concentraciones altas de glucemia en el momento del ingreso<sup>323</sup>.

En el segundo estudio DIGAMI se compararon 3 protocolos de tratamiento (infusión aguda de insulina-glucosa seguida del control de la glucemia a largo plazo mediante insulina, infusión de insulina-glucosa seguida del control glucémico estándar y control sistemático de la glucemia de acuerdo con la práctica del centro) en un total de 1.253 pacientes con DM2 y sospecha de IAM<sup>326</sup>. En este estudio no se demostró que la estrategia del tratamiento intensivo con insulina iniciado con una infusión mejorase la supervivencia de los pacientes con DM2 tras el IM; tampoco se demostró que el inicio del tratamiento con una infusión de insulina-glucosa fuese superior al tratamiento convencional. Sin embargo, el control de la glucemia fue mejor que en el DIGAMI 1 desde el ingreso en el hospital, y las 3 estrategias distintas para el tratamiento de la glucemia no proporcionaron diferencias significativas en el control glucémico a largo plazo. De hecho, no se alcanzaron las concentraciones deseadas de glucosa en el grupo de tratamiento intensivo y fueron mejores que las esperadas en los otros 2 grupos. En presencia de resultados similares en la regulación de la glucosa, parece que la insulina por sí sola no mejora el pronóstico más que cualquier otra combinación de fármacos hipoglucemiantes. En el estudio DIGAMI 2 se confirmó que la concentración de glucosa es un predictor poderoso e independiente de la mortalidad a largo plazo tras el IM en pacientes con DM2, con un incremento del 20% en la mortalidad a largo plazo por un aumento de la glucosa plasmática de 3 mmol/l.

En el estudio ECLA (Estudios Cardiológicos de Latinoamérica), con 400 pacientes, se observó una tendencia no significativa hacia la reducción de los eventos intrahospitalarios mayores y menores en los pacientes asignados a tratamiento con glucosa-insulina-potasio<sup>411</sup>. En el reciente CREATE-ECLA, más de 20.000 pacientes con IAM con elevación del segmento ST, de los que el 18% tenía DM2, fueron asignados a tratamiento con dosis altas de glucosa-insulina-potasio o a tratamiento estándar. Los resultados totales no mostraron ninguna ventaja en relación con la mortalidad con el tratamiento a base de glucosa-insulina-potasio<sup>444</sup>. Hay que señalar que ninguno de estos 3 estudios estaba diseñado de manera específica para una población puramente diabética ni para la normalización de las concentraciones de glucosa. De hecho, se apreció un aumento significativo de los valores de glucosa en el estudio CREATE-ECLA, lo que posiblemente contribuyó a la neutralidad de los resultados fi-

nales. Los datos de este estudio indican claramente que las intervenciones metabólicas agudas mediante la administración de glucosa-insulina-potasio no tienen lugar en el tratamiento actual de los pacientes con IAM, si no son utilizadas para la normalización de la glucosa en sangre. Por el contrario, como se tratará más adelante, un estudio belga realizado en unidades de cuidados quirúrgicos en el que se pretendió alcanzar un valor «normal» de glucosa (4,5-6,1 mmol/l; 80-110 mg/dl) demostró una disminución significativa de la mortalidad en el grupo de tratamiento activo<sup>445</sup>.

Sobre la base de estos datos, se dispone de pruebas científicas suficientes para indicar el inicio del control glucémico mediante una infusión de insulina en pacientes diabéticos ingresados por IAM y con valores significativamente elevados de glucosa plasmática con el objeto de alcanzar concentraciones normoglucémicas lo antes posible. Los pacientes ingresados con valores relativamente normales de glucosa pueden ser tratados con agentes hipoglucemiantes orales. Durante el seguimiento, tanto los datos epidemiológicos como los últimos estudios indican que el control de la glucosa es beneficioso. El régimen terapéutico para alcanzar este objetivo puede incluir la dieta, los cambios en el estilo de vida, los fármacos orales y la insulina. Debido a que no hay una respuesta definitiva sobre cuál es la mejor opción de tratamiento, la decisión final se debe basar en la opinión del médico responsable en consulta con el paciente. Lo más importante es que el efecto del control de la glucosa a largo plazo debe tener un seguimiento y se debe intentar mantener las concentraciones de glucosa lo más cerca posible de la normalidad.

## Diabetes y revascularización coronaria

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Las decisiones sobre el tratamiento de revascularización de los pacientes con diabetes deben inclinarse hacia la cirugía de <i>bypass</i> aortocoronario en lugar de una intervención percutánea.	IIa	A
Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa están indicados en las ICP del paciente diabético.	I	B
Cuando se realice una ICP con implantación de <i>stents</i> en un paciente diabético se utilizarán <i>stents</i> liberadores de fármacos (SLF).	IIa	B
La reperfusión mecánica mediante ICP primaria es el modo de revascularización de elección en el paciente diabético con IAM.	I	A

<sup>a</sup>Clase de recomendación.  
<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

Los procedimientos de revascularización pueden estar indicados en el paciente diabético con síndrome coronario estable o inestable, cubriendo el espectro total de la enfermedad isquémica, que incluye al paciente asintomático con IM con elevación del segmento ST, los SCA y la prevención de la muerte súbita. Los pacientes con diabetes tienen una mortalidad y una morbilidad más elevadas tras la CABG comparados con los no diabéticos, aunque éste también es el caso en las ICP<sup>488-490</sup>. La influencia del control del metabolismo de la glucosa en los resultados obtenidos tras la revascularización (insulina frente a agentes orales) todavía no está clara.

### Cirugía frente a intervenciones percutáneas

En varios estudios aleatorizados y controlados se ha comparado la eficacia de la CABG y la ICP como forma de revascularización. Más tarde, tras la aparición de los *stents*, se realizaron otros estudios para comparar esta nueva técnica con la CABG en la enfermedad coronaria multivaso<sup>474-477</sup>.

La preocupación surgió cuando un análisis de subgrupos del estudio BARI de los pacientes con diabetes y enfermedad multivaso demostró un pronóstico menos favorable en los pacientes tratados con ICP comparados con los pacientes que recibieron CABG (tabla 14)<sup>458,496</sup>. En el estudio BARI, la supervivencia a los 7 años para la población total fue del 84,4% en el grupo de cirugía y del 80,9% en el grupo de ICP ( $p = 0,043$ ). La proporción correspondiente de pacientes diabéticos fue de 76,4 frente al 55,7% ( $p = 0,001$ ).

Estos datos indican que la diferencia no significativa entre los 2 grupos de tratamiento se limitó a los pacientes con diabetes del grupo de ICP. Lo que es más, en el estudio BARI, la diferencia en la supervivencia quedó restringida a los pacientes diabéticos en los que se realizó un injerto de mamaria interna<sup>459</sup>. Sin embargo, dicho estudio no fue diseñado específicamente para pacientes diabéticos. La sospecha levantada por el estudio BARI de que el pronóstico a largo plazo tras ICP podría ser más desfavorable en los pacientes con diabetes y enfermedad multivaso se confirmó en otro gran registro en el que se incluyeron procedimientos consecutivos de revascularización<sup>479</sup>. Los pacientes no aleatorizados, aptos para el estudio BARI, fueron incluidos en un registro. El modo de revascularización fue decidido entre el médico y el paciente. En este registro del BARI no se observaron diferencias similares para la mortalidad (tabla 14)<sup>456,460</sup>. Además, en otros 3 estudios realizados en la era de la angioplastia con balón no se pudo confirmar las conclusiones del BARI en lo referente a los pacientes diabéticos con ICP: el RITA-1, CABRI y el EAST (tabla 14)<sup>471-473</sup>. En el estudio AWESOME (Angina with Extreme Serious Operative Mortality Evaluation) se incluyó solamente a pacientes con angina inestable y alto riesgo quirúrgico.

En el grupo de ICP, el 54% de los pacientes fue tratado con *stents* y en el 11% se administraron antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa<sup>477</sup>.

La impresión que se extrae de estos estudios es que no hay diferencias en la supervivencia, pero que los pacientes diabéticos tienen una incidencia significativamente más alta de nuevas revascularizaciones y que la reestenosis sigue siendo un problema importante, especialmente para este grupo de pacientes (tablas 14 y 15).

### Tratamiento adjunto

Los estudios antes mencionados mantienen todavía abierta la cuestión acerca de cuál de las 2 opciones de revascularización, ICP o CABG, es la más adecuada para los pacientes con diabetes y enfermedad multivaso.

Los *stents* y, más tarde, los *stents* liberadores de fármacos (SLF) prometían mejorar los resultados de las ICP en los pacientes diabéticos y, aunque los resultados son prometedores, hasta el momento solamente se ha desarrollado un pequeño estudio diseñado para evaluar la trombosis subaguda del *stent*, la reestenosis y los resultados a largo plazo en el paciente diabético; el resto de los datos disponibles procede de subgrupos de pacientes incluidos en estudios sobre *stents* y SLF<sup>457,462,480-482</sup>. Un metaanálisis reciente, en el que se comparaban los SLF con *stents* sin recubrir en los subgrupos de pacientes diabéticos de varios estudios, reveló que los SLF se asocian con una reducción del 80% del riesgo relativo de restenosis durante el primer año de seguimiento<sup>483</sup>. Son necesarios ensayos clínicos adicionales, en los que se compare los SLF con la cirugía de *bypass*, para poder determinar la estrategia óptima de revascularización en los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso.

Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa mejoran el resultado de la ICP cuando se administran durante el procedimiento a los pacientes diabéticos. En 3 estudios aleatorizados con abciximab se observó una reducción del 44% en la mortalidad al año, dato que apoya la indicación de estos fármacos para todos los pacientes diabéticos en los que se realiza una ICP<sup>482</sup>. Los antagonistas de los receptores del difosfato de la

**TABLA 14. Ensayos clínicos sobre diabetes y revascularización en la enfermedad multivaso**

Estudio y referencia bibliográfica	Pacientes (n)	Seguimiento (años)	Mortalidad (%)		p
			CABG	ICP	
BARI <sup>458</sup>	353	7	23,6	44,3	< 0,001
CABRI <sup>471</sup>	124	4	12,5	22,6	NS
EAST <sup>472</sup>	59	8	24,5	39,9	NS
Registro del estudio BARI <sup>460</sup>	339	5	14,9	14,4	NS

**TABLA 15. Revascularización en pacientes diabéticos con enfermedad multivaso en la era del *stent***

Estudio y referencia bibliográfica	Pacientes (n)	Seguimiento (años)	Mortalidad (%)		Revascularización (%)		Mortalidad p
			CABG	ICP	CABG	ICP	
ARTS <sup>474</sup>	208	3	4,2	7,1	8,4	41,1	0,39
SoS <sup>476</sup>	150	1	0,8	2,5			NS
AWESOME <sup>477</sup>	144	5	34	26			0,27

adenosina (tienopiridinas, ADP), como el clopidogrel, pueden prevenir las complicaciones trombóticas tempranas y tardías tras la implantación de *stents*, especialmente en los pacientes con diabetes<sup>438</sup>.

En el paciente diabético, la naturaleza progresiva de la enfermedad aterosclerótica, la disfunción endotelial acusada y las alteraciones plaquetarias y de la coagulación son las causantes de los resultados menos favorables tras los procedimientos de revascularización. El tratamiento adicional debe estar centrado en estas entidades, con especial atención a las enfermedades concomitantes y los factores de riesgo. Sin embargo, no se han realizado estudios aleatorizados para comprobar si estas medidas afectarían a los resultados de la revascularización. Tampoco disponemos de datos que confirmen que un mejor control del metabolismo de la glucosa reduzca la incidencia de la reestenosis tras una ICP o mejore la permeabilidad del injerto tras la cirugía de *bypass*. En el estudio Euro Heart Survey sobre revascularización coronaria se planteó la cuestión de si la presencia de diabetes, en términos generales, hace que el médico se incline hacia el tratamiento médico o hacia la revascularización. En la mayoría de los países europeos, la diabetes no se encuentra entre los factores que determinan las decisiones sobre el tratamiento en la enfermedad coronaria estable<sup>490</sup>. Sin embargo, siempre se debe tener en cuenta la mayor incidencia de necesidad de revascularización en los pacientes tratados con ICP. Aunque los pacientes con SCA presentan características clínicas diferentes de las de los pacientes con síndromes coronarios estables, en general se cree que la estrategia de revascularización debe ser idéntica<sup>491</sup>.

### Revascularización y reperfusión en el infarto de miocardio

Los pacientes con diabetes o hiperglucemia pueden tener una respuesta distinta de las diferentes estrategias de tratamiento del IM<sup>400,492-494</sup>. En los pacientes con IM y elevación del segmento ST, la trombolisis parece menos efectiva en el paciente con diabetes<sup>495</sup>. En términos generales, las pruebas científicas disponibles apoyan la indicación de ICP primaria frente a la trombolisis como tratamiento de reperfusión para el IM con elevación del segmento ST<sup>496-498</sup>. Este beneficio está menos claro en el paciente diabético. En cual-

quier caso, la ICP primaria se considera el tratamiento de elección para los pacientes de alto riesgo, entre los que se encuentran los pacientes diabéticos<sup>496,497</sup>. Aunque la trombolisis es menos efectiva en presencia de diabetes, la revascularización y la reperfusión mediante ICP primaria también pueden ser menos efectivas debido a enfermedad coronaria más difusa, diámetros de referencia más pequeños y a la tendencia a tasas más elevadas de reestenosis<sup>499,500</sup>. Los pacientes con DM tienen un pronóstico adverso tras el IM con elevación del segmento ST tras la reperfusión miocárdica, determinado por la resolución del segmento ST y el grado de *blush* miocárdico, debido a la presencia más frecuente de un menor grado de *blush* y una resolución incompleta del segmento ST tras la angioplastia primaria, en comparación con los pacientes no diabéticos<sup>400</sup>.

La identificación del método óptimo de reperfusión en el paciente diabético tiene una gran importancia clínica, ya que el número de pacientes diabéticos con IM y elevación del segmento ST es alto y su pronóstico, desfavorable<sup>395,501</sup>. Un reciente análisis de los pacientes diabéticos incluidos en 11 ensayos clínicos demostró un beneficio mayor en la supervivencia para los pacientes tratados con una ICP en comparación con los que recibieron tratamiento trombolítico<sup>497,498</sup>. Este hallazgo fue confirmado en otros 2 estudios<sup>502,503</sup>.

La cirugía cardíaca en el caso de IM con elevación del segmento ST sólo está indicada cuando la anatomía coronaria no sea la adecuada para una intervención percutánea, cuando dicha intervención haya fracasado y el área de miocardio en peligro sea extensa, o cuando haya complicaciones mecánicas.

### Temas pendientes

En los pacientes con diabetes y enfermedad coronaria, tanto la ICP como la CABG se consideran opciones de tratamiento, aunque todavía está por determinar cuál de las dos es la mejor opción. La gran mayoría de los estudios sólo incluyen subgrupos de pacientes con diabetes y no están diseñados específicamente para el estudio de esta población. Únicamente el desarrollo de estudios aleatorizados de pacientes diabéticos en los que se investiguen las nuevas técnicas de revascularización, incluidos los SLF, nos dará la respuesta acerca de la mejor modali-

dad de tratamiento: la CABG, los procedimientos híbridos de revascularización o la ICP. La presencia de enfermedad aterosclerótica difusa, el tipo de diabetes, la posibilidad de una intervención percutánea, la presentación clínica, la presencia de oclusión total crónica, la morfología de la lesión y la afectación proximal de la descendente anterior, la comorbilidad y otros factores permitirían definir a los subgrupos que se podrían beneficiar de una u otra opción de revascularización. Estos estudios están en camino, pero hasta que se completen y se disponga de datos, la clasificación de las indicaciones se basa prácticamente en la especulación.

## INSUFICIENCIA CARDIACA Y DIABETES

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda la administración de IECA como tratamiento de primera línea en los pacientes diabéticos con disfunción ventricular izquierda reducida, con/sin síntomas de insuficiencia cardiaca.	I	C
En la insuficiencia cardiaca, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II tienen efectos similares a los IECA y pueden ser utilizados como tratamiento alternativo o en combinación con éstos.	I	C
Los bloqueadores beta como el metoprolol, bisoprolol y carvedilol se recomiendan como tratamiento de primera línea en los pacientes diabéticos con insuficiencia cardiaca.	I	C
Los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa, son importantes para el tratamiento sintomático de los pacientes diabéticos con retención de líquidos secundaria a la insuficiencia cardiaca.	IIa	C
Se podrán añadir antagonistas de la aldosterona al tratamiento con IECA, bloqueadores beta y diuréticos en los pacientes con insuficiencia cardiaca severa.	IIb	C

<sup>a</sup>Clase de recomendación.  
<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

### Aspectos epidemiológicos

#### *Prevalencia de la insuficiencia cardiaca y las alteraciones de la glucosa*

La prevalencia de la insuficiencia cardiaca varía según los estudios. Se ha estimado una prevalencia de la insuficiencia cardiaca del 0,6-6,2% en varones suecos, que se incrementa con la edad. Esta proporción es similar a la prevalencia total de la insuficiencia cardiaca en ambos sexos observada en un estudio de la población de Rotterdam y en el Reykjavik Study<sup>514-516</sup>. Se

tiene menos conocimiento sobre la prevalencia de la insuficiencia cardiaca combinada con la diabetes. Los datos más recientes y exhaustivos proceden del Reykjavik Study e indican una prevalencia de la insuficiencia cardiaca combinada con la diabetes del 0,5% en los varones y del 0,4% en las mujeres, porcentaje que se incrementa con la edad. Se observó una incidencia del 12% de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con diabetes, frente a sólo el 3% en los pacientes no diabéticos. De aquí se deduce una fuerte relación entre la diabetes y la insuficiencia cardiaca<sup>516</sup>.

#### *Incidencia de la insuficiencia cardiaca y las alteraciones de la glucosa*

Entre los pacientes ambulatorios del Reino Unido, la incidencia de la insuficiencia cardiaca es, aproximadamente, de 4/1.000 personas-año y aumenta con la edad. En Finlandia se han publicado datos similares<sup>517,518</sup>. Se dispone de menos información sobre la incidencia de la insuficiencia cardiaca combinada con la diabetes. En el estudio de Framingham, la incidencia de la insuficiencia cardiaca en diabéticos fue el doble en los varones y 5 veces más alta en las mujeres con diabetes durante 18 años de seguimiento, en comparación con los pacientes sin diabetes<sup>519</sup>; en un estudio italiano, la incidencia de la diabetes en la población de edad avanzada fue del 9,6% por año en los pacientes con insuficiencia cardiaca<sup>520</sup>.

### Implicaciones pronósticas

La presencia de diabetes e insuficiencia cardiaca conlleva un pronóstico adverso<sup>521</sup>. La diabetes es, además, un importante factor de riesgo para la mortalidad cardiovascular en los pacientes con afectación de la función ventricular izquierda debida a cardiopatía isquémica<sup>522</sup>. En la población total del estudio Reykjavik se observó una disminución significativa de la supervivencia ante la presencia simultánea de insuficiencia cardiaca y alteraciones de la glucosa, incluso después de haberse realizado el ajuste por los factores de riesgo cardiovascular y cardiopatía isquémica<sup>523</sup>. Estos datos pueden ser indicadores de las serias consecuencias que puede tener la presencia combinada de diabetes e insuficiencia cardiaca.

### Tratamiento

El tratamiento específico de la insuficiencia cardiaca para el paciente diabético prácticamente no se ha investigado en ensayos clínicos. De ahí que la información disponible sobre la eficacia del tratamiento con distintos fármacos proceda de los subgrupos de pacientes diabéticos incluidos en los ensayos clínicos sobre la insuficiencia cardiaca. La gran desventaja es que los subgrupos no siempre están bien definidos en lo que se refiere al estado diabético y su tratamiento. En términos generales, los datos indican que el trata-

miento es igualmente efectivo en los pacientes diabéticos y no diabéticos. El tratamiento convencional para la insuficiencia cardiaca en el paciente diabético se basa en la administración de diuréticos, IECA y bloqueadores beta, tal y como se recomienda en otras guías<sup>420,506</sup>. Además, se cree que un estricto control del estado metabólico es beneficioso para el paciente diabético con insuficiencia cardiaca<sup>524</sup>.

### *Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina*

El uso de los IECA está indicado tanto para la disfunción miocárdica asintomática como para la insuficiencia cardiaca sintomática, sobre la base de que estos fármacos alivian los síntomas y reducen la mortalidad. Los IECA tienen un efecto beneficioso en la insuficiencia cardiaca moderada o severa, en presencia o no de diabetes.

En el estudio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) se observó un efecto similar del tratamiento con enalapril en pacientes diabéticos y no diabéticos con compromiso de la función ventricular izquierda<sup>530</sup>, y en el estudio ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), la reducción de la mortalidad fue similar en ambos grupos, al compararse dosis altas o bajas de lisinopril<sup>531</sup>. Se ha documentado la presencia de hipoglucemia tras la instauración de tratamiento con IECA en pacientes diabéticos que recibían tratamiento hipoglucemiante<sup>534,535</sup>. Por tanto, se recomienda controlar de forma meticulosa la glucosa plasmática en la fase inicial del tratamiento con IECA en dichos pacientes.

### *Bloqueadores de los receptores de la angiotensina II*

Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina pueden ser utilizados como tratamiento alternativo a los IECA para mejorar la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca o, incluso, en combinación con un IECA en el caso de los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática<sup>506</sup>. El uso de los bloqueadores de los receptores de la angiotensina no ha sido probado inicialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes, pero el análisis de subgrupos de los ensayos clínicos más relevantes indica que los efectos beneficiosos de estos fármacos son comparables con los obtenidos con los IECA<sup>536-538</sup>.

### *Bloqueadores beta*

Los bloqueadores beta disminuyen la exposición del miocardio a los ácidos grasos libres y, por tanto, modulan las rutas metabólicas en la DM<sup>2</sup><sup>539,540</sup>. No se han desarrollado estudios que investiguen específicamente el uso de bloqueadores beta en los pacientes con diabetes

o insuficiencia cardiaca. Sin embargo, el análisis de subgrupos de los pacientes diabéticos incluidos en los ensayos clínicos indica que los bloqueadores beta reducen la mortalidad y mejoran los síntomas en la insuficiencia cardiaca moderada o severa, tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos. Teniendo en cuenta que el paciente diabético tiene una mortalidad mucho más elevada que el no diabético, el NNT para salvar una vida es significativamente menor en la cohorte diabética. Según los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en los que se incluyeron grupos de pacientes diabéticos se pueden recomendar los siguientes fármacos como primera opción de tratamiento para los pacientes con diabetes e insuficiencia cardiaca: metoprolol (MERIT-HF), bisoprolol (CIBIS II) y carvedilol (COPERNICUS y COMET)<sup>432,541-545</sup>.

### *Diuréticos*

El uso de diuréticos es imprescindible para el alivio de los síntomas producidos por la retención de líquidos. No obstante, no se hará un uso abusivo de ellos, ya que inducen la activación neurohormonal<sup>506</sup>. Aunque no disponemos de estudios dedicados específicamente a investigar el efecto de los diuréticos en la población diabética con insuficiencia cardiaca, se recomienda la administración de diuréticos del asa, en lugar de otro tipo de diuréticos que pudiesen acentuar las alteraciones del metabolismo de la glucosa<sup>546</sup>.

### *Antagonistas de la aldosterona*

El tratamiento combinado con un antagonista de la aldosterona está indicado en las formas severas de la insuficiencia cardiaca, ya que aumenta la supervivencia<sup>547</sup>. No se dispone de datos específicos derivados de ensayos clínicos sobre la administración de antagonistas de la aldosterona en pacientes con diabetes e insuficiencia cardiaca. La instauración de bloqueadores del sistema de la renina-angiotensina-aldosterona se hará con sumo cuidado y vigilando la función renal y las concentraciones de potasio, ya que la nefropatía es relativamente frecuente en los pacientes con diabetes e insuficiencia cardiaca.

## **Tratamiento hipoglucemiante y modulación metabólica**

### *Insulina*

El efecto más importante de la insulina es la reducción de la glucosa en sangre, pero también puede aumentar el flujo miocárdico, disminuir la frecuencia cardiaca y provocar un aumento discreto del gasto cardiaco<sup>548,549</sup>. El tratamiento con insulina en pacientes con diabetes e insuficiencia cardiaca es objeto de debate. Se ha demostrado su efecto beneficioso sobre la fun-

ción miocárdica, pero también se ha asociado con un aumento de la mortalidad<sup>540,550</sup>. Se necesitan más ensayos clínicos para establecer el papel específico del tratamiento con insulina, aparte de su efecto hipoglucemiante, en los pacientes con diabetes e insuficiencia cardiaca. De forma general, se acepta que un estricto control metabólico es beneficioso para el paciente con diabetes e insuficiencia cardiaca, pero esta hipótesis no ha sido probada en ensayos clínicos prospectivos<sup>524</sup>.

### Tiazolidinas

Las tiazolidinas son sensibilizadores a la acción de la insulina que se utilizan como agentes hipoglucemiantes en el tratamiento de la diabetes. Debido al riesgo de retención de líquidos, que conlleva un empeoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardiaca, el uso de estos fármacos está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardiaca de clase III-IV (clasificación de la New York Heart Association [NYHA])<sup>552</sup>. Si fuese necesario, podrían ser utilizados con precaución en los pacientes con grados más leves de insuficiencia cardiaca (clase I-II de la NYHA).

### Modulación metabólica

Los fármacos moduladores del metabolismo (como trimetazidina, etomoxir y dicloroacetato), que actúan sobre el metabolismo miocárdico impidiendo la oxidación de los ácidos grasos libres y favoreciendo la glucólisis, han sido probados en pacientes con disfunción miocárdica y diabetes, pero su utilidad no ha sido demostrada<sup>553-556</sup>.

## ARRITMIAS: FIBRILACIÓN AURICULAR Y MUERTE SÚBITA

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Las recomendaciones para el uso de la aspirina y anticoagulantes en el tratamiento de la fibrilación auricular se aplicarán rigurosamente en los pacientes diabéticos con fibrilación auricular para prevenir ACV.	I	C
Se considerará el tratamiento anticoagulante oral crónico, en dosis ajustadas a un ratio internacional normalizado (INR) de 2-3, en todos los pacientes con fibrilación auricular y diabetes, excepto cuando esté contraindicado.	IIa	C
El control de la glucemia, incluso en estados prediabéticos, es importante para prevenir el desarrollo de alteraciones asociadas a la muerte súbita.	I	C
La enfermedad microvascular y la nefropatía son indicadores de un aumento de riesgo de muerte súbita en los pacientes diabéticos.	IIa	B

<sup>a</sup> Clase de recomendación. <sup>b</sup> Nivel de evidencia.

## Diabetes, fibrilación auricular y riesgo de accidente cerebrovascular

### Diabetes y fibrilación auricular

La presencia de diabetes es relativamente frecuente en pacientes con fibrilación auricular (FA). En el estudio ALFA (Etude en Activité Liberale sur le Fibrillation Auriculaire), en el que se informó sobre la FA en los pacientes atendidos en la consulta general, la proporción de diabetes en los pacientes con FA crónica fue de 13,1%, por lo que la diabetes se considera una entidad asociada con la FA, sólo superada por la insuficiencia cardiaca y la hipertensión<sup>561</sup>. Se ha demostrado que varios factores cardiacos y no cardiacos tienen efectos sobre la incidencia de la FA. En el Manitoba Follow-up Study<sup>562</sup> se estimó la incidencia específica por la edad de la FA en 3.983 varones. La diabetes tuvo una relación significativa con la FA, con un riesgo relativo de 1,82 en el análisis univariable. Sin embargo, en el modelo multivariable, la asociación con la diabetes no fue significativa; esto indica que el aumento del riesgo de FA en los varones diabéticos podría depender de la presencia de enfermedad isquémica, hipertensión o insuficiencia cardiaca.

En el estudio de Framingham<sup>563</sup>, la diabetes se asoció significativamente con la FA en ambos sexos, incluso después de realizarse los ajustes por edad y otros factores de riesgo (OR = 1,4 para los varones y OR = 1,6 para las mujeres). Aunque los mecanismos que subyacen a esta asociación todavía están por explicar, la diabetes parece que favorece la incidencia de fibrilación auricular.

### Diabetes y riesgo de accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular

El grupo de investigadores de la FA<sup>565</sup> analizó los datos de los grupos de control de 5 estudios de prevención primaria en los que se administró warfarina o aspirina a pacientes con FA. El objetivo del análisis fue la identificación de manifestaciones clínicas indicadoras de alto riesgo frente a bajo riesgo de ACV. En la fase de aleatorización de los pacientes, el 14% tenía diabetes. Los factores de riesgo predictores de ACV en el análisis multivariable incluían la edad, historia de hipertensión, accidente isquémico transitorio previo (AIT) o ACV, y diabetes. Más concretamente, el diagnóstico de DM constituía un factor independiente de riesgo de ACV, con un riesgo relativo de 1,7.

La tasa de eventos embólicos de origen auricular en los pacientes con FA aumenta con la reducción de la velocidad de flujo en el apéndice auricular izquierdo y con la presencia de contraste en las pruebas con ultrasonidos<sup>575</sup>. Se ha demostrado una relación entre el número de factores de riesgo, entre los que se incluye la diabetes, y la presencia de contraste o una menor velo-

cidad de flujo en el apéndice auricular izquierdo<sup>576</sup>, lo que indica que factores de riesgo como la hipertensión y la diabetes pueden influir en los complejos mecanismos tromboembólicos.

### Tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular

La eficacia de los agentes anticoagulantes y antiplaquetarios para la prevención de los ACV en la fibrilación auricular fue evaluada en un metaanálisis de 16 estudios aleatorizados que incluían un total de 9.874 pacientes<sup>577</sup>. La anticoagulación oral fue efectiva para la prevención primaria y secundaria de los ACV en distintos estudios en los que se incluyó a un total de 2.900 pacientes, con una reducción del riesgo relativo del 62% (IC del 95%, 48-72). La reducción del riesgo absoluto fue del 2,7% por año para la prevención primaria y del 8,4% para la prevención secundaria. El tratamiento anticoagulante aumentó la tasa de sangrados extracraniales mayores en un 0,3% por año. La aspirina redujo la incidencia de ACV un 22% (IC del 95%, 2-38), con una disminución del riesgo absoluto del 1,5% por año para la prevención primaria y del 2,5% por año para la prevención secundaria. En 5 estudios en los que se comparaba el tratamiento anticoagulante con agentes antiplaquetarios en 2.837 pacientes, la warfarina demostró ser más eficaz que la aspirina, con una reducción del riesgo relativo del 36% (IC del 95%, 14-52). Estos efectos se observaron tanto en la FA permanente como en la FA paroxística.

La anticoagulación oral es más beneficiosa en los pacientes con alto riesgo de ACV, mientras que los riesgos de este tratamiento pesan más que los posibles beneficios en los pacientes con bajo riesgo. Por esta razón, es muy importante cuantificar el riesgo de ACV para poder determinar qué pacientes se beneficiarán más del tratamiento anticoagulante.

### Diabetes y métodos de estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular

Se han propuesto distintos métodos para la estratificación del riesgo de ACV en los pacientes con FA y, en la mayoría de ellos, la diabetes se considera un factor importante. Los pacientes se clasifican en pacientes de riesgo bajo, moderado y alto, dependiendo de la edad, ACV o AIT previos, y de la presencia de otros factores de riesgo como hipertensión, diabetes, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca. Sin embargo, la importancia de la diabetes como factor de riesgo de ACV difiere según el método consultado. En el método de estratificación del riesgo propuesto por el grupo de investigadores de la HFA<sup>565</sup>, el paciente diabético se considera de alto riesgo, independientemente de la edad. En el método propuesto

por el ACCP (American College of Chest Physicians), el paciente diabético se considera de riesgo moderado, y sólo en presencia de otros factores de riesgo se considera de riesgo alto<sup>578</sup>, mientras que en el esquema propuesto en el estudio SPATRIAL (Stroke Prevention in Atrial fibrillation III Study)<sup>579</sup>, la diabetes no se incluye entre los factores de riesgo. Recientemente se han desarrollado dos nuevos métodos basados en puntuaciones de riesgo: el CHADS2 (acrónimo derivado de los factores individuales de riesgo de ACV: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes, ACV o AIT previos) y el método Framingham<sup>580,581</sup>. En el método CHADS2 se asignan 2 puntos por ACV o accidente isquémico transitorio previos (de ahí el 2) y un punto por cada uno de los factores de riesgo restantes. En el método Framingham se desarrolló un sistema de puntuación basado en la edad (0-10 puntos), el sexo (6 para las mujeres; 0 para los varones), la presión arterial (0-4 puntos), la DM (4 puntos) y el ACV o AIT previos (6 puntos). Un estudio prospectivo con diseño de cohortes comprobó el poder predictivo de estos 5 esquemas de estratificación de riesgo para el ACV, para lo cual combinó los datos individuales correspondientes a 2.580 participantes en 5 ensayos multicéntricos sobre tratamiento antitrombótico que presentaban FA no valvular<sup>582</sup>. Todos los esquemas de estratificación predijeron el ACV, si bien el número de pacientes clasificados como de bajo y de alto riesgo variaba de forma sustancial. Los pacientes con FA con isquemia cerebral previa se clasificaron como de alto riesgo en los 5 esquemas, y también en todos ellos se identificó a pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, sólo el estudio CHADS2 logró identificar con éxito a los pacientes en prevención primaria que presentaban un alto riesgo de ACV. En la edición de 2006 de las guías de FA de la ACC/AHA/ESC<sup>583</sup> se clasifica la diabetes como un factor moderado de riesgo junto a una edad > 75 años, hipertensión, insuficiencia cardiaca y una fracción de eyección ventricular izquierda < 35%.

### Tratamiento antitrombótico en los pacientes diabéticos

Las guías publicadas en 2006 por la AHA/ACC/ESC para la fibrilación auricular<sup>583</sup> y el American College of Chest Physicians<sup>584</sup> recomiendan el tratamiento antitrombótico en todos los pacientes con FA, excepto cuando haya contraindicaciones. La elección del agente antitrombótico estará basada en el riesgo y el beneficio relativos para cada paciente, teniendo en cuenta el riesgo absoluto de ACV y los sangrados de los distintos tratamientos. En los pacientes con FA permanente o paroxística y ACV o AIT previos, está indicado el tratamiento anticoagulante con un INR de 2,0-3,0, con independencia de la edad o la presencia

de otros factores de riesgo. Los pacientes con más de un factor de riesgo moderado de tromboembolismo, entre los que se encuentra la diabetes, también deben recibir tratamiento anticoagulante. En los pacientes con mayor riesgo de sangrado (como los pacientes > 75 años), pero sin contraindicaciones claras a la anticoagulación oral, se deberá considerar un INR de 2,0 (1,6-2,5).

De acuerdo con las guías de la AHA/ACC/ESC del 2006, se recomienda la administración de 81-325 mg/día de aspirina o tratamiento anticoagulante para el tratamiento de la FA en presencia de un solo factor de riesgo moderado. La aspirina está indicada en una dosis de 325 mg/día como tratamiento alternativo para los pacientes en los que el tratamiento anticoagulante esté contraindicado. En todos los pacientes en los que esté indicado el tratamiento anticoagulante, se determinará el INR semanalmente durante la fase inicial del tratamiento y cada mes una vez que el paciente se estabilice.

En términos generales, y a pesar de que no disponemos de datos de estudios aleatorizados que investiguen el papel de la anticoagulación o la aspirina en la prevención de ACV en los pacientes con diabetes y FA, parece apropiado afirmar que la diabetes es un factor de riesgo de ACV y que deberá ser considerado a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento más adecuado.

## Muerte súbita

### *Epidemiología de la muerte súbita en la diabetes*

Aunque no hay dudas sobre el exceso de la mortalidad total en los pacientes con diabetes tras el IM, la cuestión de si la diabetes aumenta la incidencia de la muerte súbita genera más debate, y en la literatura científica se publican resultados contradictorios. En los ensayos clínicos, la muerte súbita es un objetivo de valoración difícil de analizar por varias razones metodológicas. La primera es que la definición de muerte súbita puede variar sustancialmente de un estudio a otro; además, la modalidad de muerte (súbita o no súbita) puede resultar «arbitraria», especialmente cuando no hay testigos; por último, la metodología utilizada para definir la causa de la muerte (autopsia o certificado de defunción u otra información disponible) puede determinar diferencias importantes en el porcentaje de muertes que son etiquetadas como muerte súbita<sup>585</sup>. Cuando investigamos la relación de la diabetes con la muerte súbita, las dificultades metodológicas se duplican, ya que la definición de la intolerancia a la glucosa/diabetes varía también en los distintos estudios y afecta al porcentaje de pacientes «diabéticos» incluidos. Teniendo en cuenta estas consideraciones, la presencia de discrepancias entre los resultados de distintos estudios sobre el papel de la diabetes como factor

de riesgo de muerte súbita no resultará tan sorprendente. Sin embargo, parece que los estudios con grandes series de pacientes y un período de seguimiento muy largo (20 años) apoyan la existencia de una asociación positiva entre la diabetes y la muerte súbita.

En el estudio de Framingham, la diabetes se asoció con un aumento de muerte súbita en todas las edades (casi cuatro veces más) y las proporciones de riesgo de muerte súbita fueron más elevadas de forma consistente en las mujeres que en los varones<sup>586</sup>. La importancia de la diabetes como factor de riesgo de muerte súbita en las mujeres fue investigada recientemente sobre la base de la evidencia recogida en el Nurses' Health Study<sup>587</sup>, en el que se incluyó a 121.701 mujeres de edades comprendidas entre los 30 y 55 años, con un período de seguimiento de 22 años. Se observó que la muerte súbita como primera manifestación de la enfermedad cardíaca ocurrió en el 69% de los casos, si bien, casi todas las mujeres que fallecieron de muerte súbita tenían al menos otro factor de riesgo cardíaco. La diabetes fue un factor importante de riesgo, al estar asociada con un aumento de 3 veces en el riesgo de muerte súbita comparada con la hipertensión, que se asoció con un aumento del riesgo de 2,5 veces, y con la obesidad, asociada con un aumento de 1,6. Otra observación interesante es que los datos disponibles demuestran que la diabetes incrementa el riesgo de muerte súbita en grupos étnicos distintos. En el Honolulu Heart Programme<sup>588</sup> se investigó el papel de la diabetes como factor de predisposición en varones americano-japoneses con un período de seguimiento de 23 años. Este estudio demostró un incremento del riesgo relativo de muerte súbita en sujetos con diabetes e intolerancia a la glucosa, comparados con individuos no diabéticos. Más recientemente, los investigadores del Paris Prospective Study<sup>589</sup> demostraron que el riesgo de muerte súbita, pero no de IM fatal, aumentó en los pacientes con diabetes comparados con los no diabéticos. En el mismo sentido, el Group Health Cooperative<sup>590</sup> presentó un estudio importante en el que se reforzó la idea de que la diabetes es un importante factor de riesgo de muerte súbita. Parece lógico concluir que la mayor parte de la evidencia permite apoyar la idea de que la diabetes es un factor de riesgo de muerte súbita.

### *Fisiopatología de la muerte súbita en la diabetes*

Los pacientes diabéticos tienen una incidencia mayor de arritmias cardíacas, entre las que se incluye la fibrilación ventricular y la muerte súbita. Las causas subyacentes para este aumento de vulnerabilidad del sustrato eléctrico en estos pacientes no están claras y es probable que obedezcan a la interacción de varios factores concomitantes: *a)* aterosclerosis; *b)* enfermedad microvascular, que aparece aumentada en los pa-

cientes con diabetes y concurre en el desarrollo de la isquemia que predispone a las arritmias cardíacas; *c*) neuropatía autonómica diabética<sup>592,593</sup>, que conlleva alteraciones en los reflejos y la inervación del corazón del diabético que influyen en la inestabilidad eléctrica, y *d*) el ECG del paciente diabético suele presentar alteraciones en la repolarización que se manifiestan como intervalo QT prolongado y ondas T alteradas<sup>593</sup> que indican la posibilidad de anomalías en las corrientes de potasio<sup>595</sup>. Parece probable, pues, que factores como la enfermedad coronaria, las alteraciones metabólicas directas, las anomalías en los canales de iones y la disfunción autonómica contribuyan a crear el sustrato para la muerte súbita en el paciente diabético.

En un estudio realizado por Jouven et al<sup>590</sup>, los investigadores se apartaron de la evaluación del riesgo de muerte súbita en el paciente diabético frente al no diabético, para centrarse en el riesgo relativo de muerte súbita en grupos de pacientes con distintas concentraciones de glucemia. Los datos recabados mostraron que, a mayor concentración de glucemia, hay un riesgo mayor de muerte súbita. Tras el ajuste realizado por edad, el tabaquismo, la presión arterial sistólica, la enfermedad cardíaca y el tratamiento hipoglucemiante, incluso los pacientes con diabetes «límitrofe» (definida como una glucemia fuera de ayunas entre 7,7 y 11,1 mmol/l [140 y 200 mg/dl]) tuvieron un aumento del riesgo de muerte súbita (OR = 1,24), comparado con los pacientes normoglucémicos. La presencia de enfermedad microvascular, definida como retinopatía o proteinuria, y el sexo femenino aumentaron el riesgo de muerte súbita en todos los grupos de pacientes. Este estudio pone de relieve la importancia de la intolerancia a la glucosa como variable continua relacionada directamente con el riesgo de muerte súbita, apartándose de la idea anterior de que el riesgo se asocia con un umbral específico de intolerancia a la glucosa, apoyada por el análisis dicotómico del riesgo, en el que se compara a los pacientes diabéticos con los no diabéticos. Esta aproximación encaja perfectamente con el concepto de que el riesgo cardiovascular aumenta incluso muy por debajo de los umbrales establecidos en la actualidad para el diagnóstico de diabetes y con concentraciones de glucemia que han sido aceptadas en general, como prácticamente normales<sup>64</sup>.

Los investigadores del Framingham<sup>600</sup> estudiaron la influencia de los valores de glucosa en la variabilidad de la frecuencia cardíaca en una amplia población comunitaria y demostraron que, tras el ajuste de covariables, los índices de una menor variación de la frecuencia cardíaca se asociaban con la glucosa plasmática. Los valores altos de glucemia eran seguidos por una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca. En el estudio ARIC (Atherosclerotic Risk in Community)<sup>601</sup> se documentaron hallazgos similares,

demostrándose la presencia de anomalías en la función cardíaca autonómica y alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca incluso en pacientes con estados prediabéticos. Estos 2 estudios confirmaron que los valores de glucemia deben ser considerados como una variable continua que afecta al control autonómico del corazón. Por desgracia, estos estudios no fueron diseñados para determinar si una reducida variabilidad de la frecuencia cardíaca en los pacientes diabéticos es un predictor independiente de riesgo de muerte súbita. Por el momento, esta importante cuestión queda sin resolver.

El estudio sobre neuropatía diabética de Rochester<sup>602</sup> fue diseñado para definir los factores de riesgo de muerte súbita y el papel de la neuropatía diabética en una población de 462 pacientes diabéticos durante un período de seguimiento de 15 años. En el análisis univariable, muchas covariables se asociaron estadísticamente con la muerte súbita, entre ellas, la edad avanzada, el cHDL, el estado de nefropatía, la creatinina, la microalbuminuria y la proteinuria, el IM previo, el intervalo QT prolongado corregido (QTc), el bloqueo completo de rama y un *score* combinado de afectación autonómica, entre otras. Curiosamente, los resultados de las necropsias demostraron que todas las víctimas de muerte súbita presentaban signos de enfermedad coronaria o miocárdica, y el análisis bivariado mostró que la disfunción autonómica del QTc y el cHDL perdían su relación estadística con la muerte súbita tras realizarse el ajuste por nefropatía. En términos generales, los datos recabados en este estudio señalan que la presencia de disfunción renal y la enfermedad aterosclerótica cardíaca son los determinantes más importantes del riesgo de muerte súbita, mientras que la neuropatía autonómica y el intervalo QTc no son predictores independientes del riesgo de muerte súbita. Por desgracia, en este estudio no se incluyó la variabilidad de la frecuencia cardíaca entre los parámetros del análisis multivariable. Son precisos, pues, datos adicionales para poder determinar el valor de la variabilidad de la frecuencia cardíaca como predictor independiente de riesgo de muerte súbita en el paciente diabético.

Según la evidencia disponible, parece que la intolerancia a la glucosa, incluso en estados prediabéticos, se asocia con un progresivo desarrollo de una serie de alteraciones que afectan negativamente a la supervivencia y que predisponen a la muerte súbita.

La identificación de los predictores independientes de muerte súbita en los pacientes diabéticos no ha progresado en la medida necesaria para que se establezca un método de estratificación del riesgo de dicha muerte en el paciente diabético.

En un solo estudio se ha identificado la enfermedad microvascular y la nefropatía como indicadores de un aumento de riesgo de muerte súbita en los pacientes diabéticos.

## ENFERMEDAD PERIFÉRICA Y CEREBROVASCULAR

### Enfermedad vascular periférica

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda el tratamiento con dosis bajas de aspirina para todos los pacientes con diabetes de tipo 2 y ECV	IIa	B
En algunos casos de pacientes diabéticos con enfermedad vascular periférica se considerará la administración de clopidogrel o heparina de bajo peso molecular.	IIb	B
Los pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores recibirán un procedimiento de revascularización siempre que sea posible.	I	B
La infusión de prostaciclina es una alternativa de tratamiento para los pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores no aptos para revascularización.	I	A

<sup>a</sup>Clase de recomendación.  
<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

#### Antecedentes

En la diabetes, la incidencia de la enfermedad vascular periférica se multiplica de 2 a 4 veces y las alteraciones de los índices de presión tobillo-braquial están presentes en aproximadamente el 15% de los pacientes diabéticos<sup>603-605</sup>. Las manifestaciones sintomáticas de la enfermedad vascular periférica son la claudicación intermitente y la isquemia crítica de miembros inferiores. La afectación de la circulación sanguínea del pie, debida a la enfermedad diabética macrovascular y microvascular, es la causa no traumática más frecuente para la amputación de miembros. La prevalencia de la enfermedad vascular periférica aumenta con la edad avanzada, la duración de la diabetes y la neuropatía periférica. Esta última entidad puede enmascarar los síntomas de la isquemia de miembros inferiores, permitiendo el avance de la enfermedad antes de que el paciente y el médico adviertan su presencia.

El diagnóstico precoz de la enfermedad vascular periférica en el paciente diabético es importante para prevenir el progreso de esa enfermedad y para la predicción del riesgo cardiovascular. Las obstrucciones vasculares en sujetos con diabetes suelen localizarse en situaciones más distales que en los sujetos no diabéticos. Por tanto, típicamente la enfermedad vascular periférica diabética se sitúa en la arteria poplítea o en los vasos de la sección inferior de la pierna<sup>606,607</sup>. La calcificación de las capas medias de los vasos es también una marca típica de la enfermedad vascular periférica diabética<sup>607,608</sup>.

#### Diagnóstico

Los síntomas de isquemia de miembros inferiores en el paciente diabético con neuropatía periférica suelen ser atípicos y vagos. En lugar de dolor, el paciente puede sentir fatiga en las piernas o incapacidad para caminar a paso normal. El diagnóstico se basará en la exploración física. La palpación de los pulsos en las piernas y el examen visual del pie son esenciales. El rubor dependiente, la palidez con la elevación del pie, la ausencia de crecimiento de vello y la distrofia ungueal (engrosamiento de uñas) son signos de isquemia periférica.

El índice tobillo-brazo (ITB) permite determinar objetivamente la presencia de vasculopatía periférica. El ITB se define como el cociente entre la presión arterial en el tobillo y la presión más alta obtenida en el brazo. Los valores normales de este índice suelen ser superiores a 0,9. Esta prueba es muy útil para la detección precoz de vasculopatía periférica y también para una mejor estratificación del riesgo cardiovascular total. Un ITB < 0,5 o una presión en el tobillo < 50 mmHg indican una alteración severa de la circulación del pie. Un ITB > 1,3 indica la presencia de una dificultad de compresión de los vasos como resultado de la rigidez de la pared arterial que, en el caso de los pacientes diabéticos, se debe a la aterosclerosis de las capas medias de la pared arterial.

El paciente con isquemia crítica de miembros inferiores se define como el paciente con dolor isquémico crónico en reposo, úlceras y gangrena, atribuibles a enfermedad arterial documentada<sup>609</sup>. Es importante tener en cuenta que en el paciente diabético pueden aparecer úlceras a pesar una macrocirculación normal. En ese caso, estas úlceras podrían estar producidas por perturbaciones en la microcirculación y, frecuentemente, por neuropatía. No obstante, el tratamiento de estas úlceras debe ser meticuloso, ya que podrían derivar en gangrenas y en la necesidad de amputación<sup>610</sup>.

Sólo en aquellos pacientes en los que está indicado un procedimiento invasivo para la restauración de la circulación, se llevarán a cabo las pruebas necesarias para la descripción detallada de las obstrucciones vasculares. El método de elección es la sonografía dúplex. La angiografía arterial se reservará a los pacientes en los que la realización de una intervención invasiva para restaurar la circulación arterial sea posible. En la tabla 16 se resumen los distintos métodos de evaluación de la circulación periférica.

#### Tratamiento

##### Medidas generales y tratamiento antiplaquetario

En los pacientes diabéticos con vasculopatía periférica se instaurarán medidas intensivas para la reducción del riesgo vascular total, tal como se ha discutido

**TABLA 16. Evaluación de la circulación periférica en el paciente diabético**

En la consulta del médico, en todos los pacientes	
Inspección	Rubor dependiente Palidez con la elevación Ausencia de vello Uñas distróficas Úlceras o gangrenas
Palpación	Pulsos Piel seca o fría Hipersensibilidad
Medición de la presión arterial	Presión arterial en tobillo y brazo
En el laboratorio vascular (cuando esté indicado)	
Medición de la presión distal y/o segmentaria	
Oscilografía	
Prueba de esfuerzo en cinta sin fin (con/sin presión distal tras el ejercicio)	
Sonografía dúplex	
Para la evaluación de la microcirculación	
Presión transcutánea de oxígeno	
Capilaroscopia vital	
En el servicio de radiología	
Técnicas de imagen por resonancia magnética	
Angiografía	

en otro capítulo de esta guía. Aunque el tratamiento de la hipertensión debe ser agresivo, en los pacientes con isquemia crítica de los miembros inferiores y con presiones distales muy bajas, una reducción acusada de la presión arterial podría ser peligrosa para el pie. Es preciso salvaguardar los tejidos de las extremidades inferiores hasta que se resuelva el estado crítico. En estos casos, la presión arterial se mantendrá a un valor que garantice un flujo sanguíneo adecuado a las extremidades distales.

La inhibición plaquetaria con dosis bajas de aspirina, en el rango de 75-250 mg/día, está indicada en todos los pacientes con diabetes de tipo 2 y ECV, si no hay contraindicaciones, y en los pacientes con enfermedad vascular periférica severa; el tratamiento adicional con clopidogrel o dipiridamol puede estar indicado en algunos casos, a la vez que se administra tratamiento anticoagulante con heparinas de bajo peso molecular como agente de primera elección<sup>611-614</sup>. En los pacientes con úlceras neuropáticas no isquémicas es imprescindible evitar cualquier presión externa en la zona ulcerosa y, si fuera preciso, se inmovilizará al paciente recomendando el uso de una silla de ruedas. De esta forma, las úlceras pueden curarse sin necesidad de intervenir en la macrocirculación. Personal especializado se hará cargo del vendaje de las heridas y de la utilización de calzado ortopédico o férulas<sup>610</sup>. Lamentablemente, se han realizado amputaciones en casos que, con un tratamiento conservador meticuloso, se podría haber salvado la extremidad amputada.

## Revascularización

Siempre que las características anatómicas lo permitan, se intentará un procedimiento de revascularización en todos los pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores<sup>609</sup>. La revascularización se realizará mediante una angioplastia transluminal percutánea o mediante un procedimiento quirúrgico, preferiblemente un injerto de vena safena. La angioplastia es el método de elección en las estenosis cortas situadas en segmentos proximales por encima de la rodilla. La angioplastia proximal puede combinarse con una operación de *bypass* más distal. Los pacientes con claudicación intermitente serán revascularizados en caso de que presenten síntomas limitantes y enfermedad en vasos proximales<sup>609</sup>. Para los pacientes con claudicación que necesitan un *bypass* en los vasos de la sección inferior de la pierna, está indicada una estrategia más conservadora.

## Tratamiento médico de la isquemia crítica de miembros inferiores

Hasta el momento, el único fármaco que ha demostrado un efecto beneficioso en el pronóstico de los pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores es la prostaciclina sintética (Ilomedin, Iloprost), administrada diariamente de forma intravenosa durante un período de 2-4 semanas. En un metaanálisis se observó alivio del dolor en reposo y una mejoría en el tamaño de las úlceras, comparado con el grupo placebo. Lo que es más importante, la probabilidad de sobrevivir con las dos extremidades intactas tras 6 meses fue del 65% en el grupo tratado con iloprost, comparado con el 45% del grupo placebo<sup>615</sup>.

## Accidentes cerebrovasculares

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para la prevención de los ACV, la reducción de la presión arterial es más importante que la elección del tipo de fármaco. Los inhibidores del sistema de la renina-angiotensina-aldosterona, además de su efecto antihipertensivo, aportan otros beneficios.	IIa	B
Los pacientes con ACV agudo y diabetes deben ser tratados de acuerdo con los mismos principios que los pacientes no diabéticos con ACV.	IIa	C

<sup>a</sup>Clase de recomendación.  
<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## Antecedentes

El riesgo relativo de ACV en pacientes diabéticos aumenta por un factor de 2,5-4,1 en los varones y de

3,6-5,8 en las mujeres. Tras realizarse el ajuste por otros factores de riesgo de ACV, el riesgo sigue siendo 2 veces mayor, lo cual indica que la DM es un poderoso factor de riesgo de ACV<sup>83,618</sup>. La relación entre la hiperglucemia por sí misma y los ACV está menos establecida que la relación de esta entidad con el IM. Las complicaciones diabéticas, como la proteinuria, la retinopatía y la neuropatía autonómica, aumentan el riesgo de ACV<sup>619,620</sup>. Normalmente se trata de accidentes isquémicos. Los AIT son predictores de la presentación de ACV en los siguientes 90 días, de ahí que sea de suma importancia determinar la gravedad del AIT, en especial en los pacientes diabéticos<sup>623</sup>.

### *Prevención de los accidentes cerebrovasculares*

Las medidas para la prevención de los ACV deben estar basadas en una estrategia multifactorial, dirigida al tratamiento de la hipertensión, la hiperlipemia, la microalbuminuria y la hiperglucemia, y en la utilización de medicación antiplaquetaria, como se describe en otro lugar de este texto.

En el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) y el estudio PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) se observó que la reducción de la incidencia de ACV en los pacientes diabéticos durante el tratamiento con IECA fue mayor de la que se esperaba por su efecto antihipertensivo, y fue evidente también en pacientes sin hipertensión<sup>373,624</sup>. En el estudio LIFE se observó la misma tendencia con un bloqueador de los receptores de la angiotensina<sup>378</sup>. Sin embargo, en otros estudios, incluido el ALLHAT, no se demostró ningún beneficio aparente con una u otra clase de fármaco antihipertensivo, en lo que se refiere a esta cuestión<sup>380,384</sup>. En el estudio HPS, el subgrupo de pacientes diabéticos (n = 5.963) fue asignado a tratamiento con 40 mg/día de simvastatina o al grupo placebo. La simvastatina redujo la incidencia de ACV un 24%<sup>344</sup>.

El tratamiento antiplaquetario reduce la incidencia de ACV en los pacientes diabéticos y está indicado tanto para la prevención primaria como para la secundaria<sup>625</sup>. La administración de dosis bajas de aspirina (75-250 mg/día) será la opción inicial pero, en caso de intolerancia, se administrarán 75 mg/día de clopidogrel<sup>1438,613</sup>. En los pacientes con ACV recurrente se considerará el tratamiento combinado de aspirina y dipiridamol<sup>626,627</sup>. La combinación de aspirina y clopidogrel se asoció con un aumento del riesgo de sangrado, sin ningún beneficio cardiovascular, según se informó en el estudio MATCH (7.599 pacientes, el 68% de pacientes diabéticos)<sup>628</sup>. En el estudio CHARISMA tampoco se demostraron beneficios evidentes con el tratamiento antiplaquetario a base de aspirina y clopidogrel<sup>629</sup>.

Debido a la alta incidencia inmediata de ACV tras un episodio isquémico transitorio, se recomienda realizar una estrecha vigilancia del paciente durante los 7

días posteriores al evento inicial para reducir el riesgo de un evento neurológico subsiguiente, que potencialmente reviste más gravedad. En estos casos está indicado un estudio ecocardiográfico y ultrasonidos carotídeos. Mediante Doppler transcraneal puede detectarse un aumento de microembolismos cerebrales, y una carga microembólica alta se considera un marcador subrogado de futuros eventos neurológicos<sup>631</sup>. Tras un accidente isquémico transitorio o un infarto cerebral originado por la enfermedad carotídea, debe optimizarse el tratamiento médico, evitando la cirugía carotídea de urgencia, a efectos de realizar una cirugía programada más segura<sup>632</sup>. Aunque la realización de una endarterectomía carotídea para la prevención del infarto cerebral en pacientes con estenosis carotídea severa resulta efectiva, no ha sido estudiada de forma específica en los pacientes diabéticos<sup>632</sup>. Dado que las complicaciones durante el procedimiento y posteriores a éste son más frecuentes en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos, la decisión de una intervención quirúrgica en los pacientes diabéticos debe tener en cuenta el riesgo de morbilidad y mortalidad periprocedimiento y posprocedimiento<sup>633</sup>. La angioplastia carotídea y la implantación de *stents* son una alternativa que ofrece resultados cuando menos no inferiores a la endarterectomía, y pueden ser una opción más adecuada en los pacientes de alto riesgo<sup>634</sup>.

### **Tratamiento del accidente cerebrovascular agudo**

El tratamiento en fase aguda del ACV en el paciente diabético se basa en los mismos principios que el tratamiento del ACV en la población general. La trombolisis es un tratamiento efectivo para el ACV isquémico cuando se instaura en la primeras 3-4 h del evento<sup>635</sup>. Disminuye la mortalidad y la discapacidad resultante de infarto cerebral, pero se asocia con un mayor riesgo de hemorragia, y su uso y efectos en la diabetes está siendo valorado en un registro de calidad (SITSMOST, [www.acutestroke.org](http://www.acutestroke.org)).

El tratamiento conservador del ACV consiste en una estrecha vigilancia de las funciones vitales y en la optimización de la circulación y el metabolismo, incluido el control de la glucemia, en una planta especializada<sup>636</sup>. Debe iniciarse la rehabilitación neurológica y la corrección de anomalías de forma precoz, como se detalla en la sección sobre prevención del ACV, de este mismo apartado. Estudios recientes indican que el tratamiento antihipertensivo precoz durante la fase aguda del ACV puede ser beneficioso, pero en la actualidad se recomienda únicamente en caso de una presión arterial muy alta (presión arterial sistólica > 220 mmHg y/o presión arterial diastólica > 120 mmHg) y extremando el cuidado para no disminuir la presión hasta el punto en el que pudiese acentuar la isquemia, y no en más del 25% en el primer día de tratamiento<sup>637</sup>.

## CUIDADOS INTENSIVOS

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
El control estricto de la glucosa en sangre con tratamiento intensivo con insulina disminuye la morbimortalidad del paciente adulto con cirugía cardíaca.	I	B
El control estricto de la glucosa en sangre con tratamiento intensivo con insulina disminuye la morbimortalidad del paciente adulto con enfermedad crítica.	I	A

<sup>a</sup>Clase de recomendación.  
<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

### Hiper glucemia y evolución del paciente crítico

El estrés provocado por una enfermedad crítica ocasiona alteraciones metabólicas y endocrinológicas. Con frecuencia se produce hiper glucemia debido a la resistencia a la insulina y a la producción acelerada de glucosa, conocida como «diabetes de estrés» o «diabetes traumática»<sup>638,639</sup>. En la fase aguda de una enfermedad crítica, la producción de glucosa hepática se estimula por una regulación al alza tanto de la gluconeogénesis como de la glucogenólisis, aun cuando se mantengan valores altos de insulina, que normalmente inhiben estas rutas. En este proceso también tienen un papel las concentraciones elevadas de glucagón, cortisol, hormona del crecimiento, catecolaminas y citocinas<sup>640-645</sup>. Además de la estimulación de la producción de glucosa, contribuye a este estado hiper glucémico una deficiente captación periférica de glucosa mediada por la insulina.

Varios estudios recientes identifican claramente la hiper glucemia como un importante factor de riesgo para estos pacientes en términos de morbimortalidad. Un metaanálisis de pacientes con IM demostró una asociación fuerte y consistente entre el desarrollo de hiper glucemia de estrés y un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria e insuficiencia cardíaca congestiva o shock cardiogénico<sup>646</sup>. Incluso un aumento discreto de las concentraciones de glucosa en ayunas en pacientes con enfermedad coronaria que reciben una ICP ha demostrado guardar relación con un aumento sustancial del riesgo de muerte<sup>647</sup>. Además, la concentración de glucosa de los pacientes en los que se realiza una CABG parece ser un importante predictor del retraso en la extubación<sup>648</sup>. Un análisis retrospectivo realizado en una población heterogénea de pacientes críticos también mostró que incluso una hiper glucemia discreta se asocia con un aumento sustancial de la mortalidad hospitalaria<sup>649</sup>. Aproximadamente el 30% de dichos pacientes había sido ingresado en la UCI por motivos cardíacos. De la misma forma, la hiper glucemia es un predictor de mayor morbilidad y mortalidad tras el infarto cerebral<sup>651</sup>, el

daño cerebral severo<sup>652,653</sup>, los traumatismos<sup>654,655</sup> y las quemaduras mayores<sup>656</sup>.

### Control de la glucosa en sangre durante el tratamiento intensivo con insulina en el paciente crítico

Un estudio de referencia realizado de forma prospectiva, aleatorizada y controlada en una gran población de pacientes ingresados en la UCI, principalmente tras una cirugía mayor o por complicaciones derivadas de ésta, demostró que del tratamiento intensivo con insulina en el paciente crítico se derivan importantes beneficios clínicos<sup>445</sup>. En el grupo con tratamiento con insulina convencional, únicamente la hiper glucemia excesiva > 11,9 mmol/l (215 mg/dl) fue tratada con insulina con el objeto de mantener la glucemia entre 10,0 y 11,1 mmol/l (180-200 mg/dl). Con este protocolo se consiguieron mantener los valores medios de glucosa en sangre en cifras de aproximadamente 8-9 mmol/l (150-160 mg/dl), es decir, dentro de la hiper glucemia. En el grupo de terapia intensiva con insulina se administró insulina a los pacientes con objeto de mantener la glucemia entre 4,4 y 6,1 mmol/l (80-110 mg/dl), lográndose valores de glucemia de alrededor de 5-6 mmol/l (90-100 mg/dl), es decir, en normogluce mia, sin que se produjese un riesgo detectable de efectos adversos causados por la hipogluce mia. El control estricto de la glucosa sanguínea disminuyó llamativamente la mortalidad durante el ingreso en la UCI, del 8,0 al 4,6% (una reducción del 43%). Este beneficio fue más pronunciado entre los pacientes que requirieron cuidados intensivos durante más de 5 días, con una reducción de la mortalidad en la UCI del 20,2 al 10,6% y una disminución de la mortalidad intrahospitalaria del 26,3 al 16,8%. Más del 60% de la población total fue incluida tras cirugía cardíaca. En este subgrupo, el tratamiento intensivo con insulina redujo la mortalidad en la UCI del 5,1 al 2,1%.

Además de salvar vidas, el tratamiento intensivo con insulina contribuyó a prevenir en gran manera distintas complicaciones asociadas con la enfermedad crítica, como la polineuropatía del paciente crítico, las septicemias, la anemia y la insuficiencia renal aguda<sup>445</sup>. Además, los pacientes tuvieron una menor dependencia de la ventilación mecánica prolongada y los cuidados intensivos. Los beneficios clínicos de este tratamiento se observaron también en la mayor parte de los subgrupos diagnósticos, entre ellos, los pacientes cardíacos. En este subgrupo, un estudio de seguimiento mostró que el tratamiento intensivo con insulina también mejoraba la evolución a largo plazo cuando se mantuvo durante al menos 3 días en la UCI, manteniéndose el aumento de la supervivencia hasta 4 años tras la aleatorización<sup>657</sup>. En especial, en los pacientes con daño cerebral aislado, el tratamiento intensivo con insulina ofreció protección al sistema nervioso central

**TABLA 17. Estudios publicados sobre el tratamiento intensivo con insulina en el paciente crítico**

Referencia del estudio	Van den Berghe et al <sup>445</sup>	Van den Berghe et al <sup>659</sup>	Krinsley <sup>660</sup>	Grey y Perdrizet <sup>661</sup>	Furnary et al <sup>662</sup>
Población	Quirúrgica	Médica	Quirúrgica /médica	Quirúrgica	Cirugía cardíaca en pacientes diabéticos
Número de pacientes	1.548	1.200/767 <sup>a</sup>	1.600	61	4.864
Estudio aleatorizado	Sí	Sí	No	Sí	No
Objetivos para los valores de glucosa	< 6,1	< 6,1	< 7,8	< 6,7	< 8,3
Mortalidad	↓	↓	↓		↓
Polineuropatía de las enfermedades críticas	↓				
Bacteriemia/infecciones severas	↓	–	–	↓	
Insuficiencia renal aguda	↓	↓	↓		
Transfusiones de sangre	↓		↓		
Duración de la ventilación mecánica	↓	↓			
Duración del ingreso	↓	↓	↓		↓
Infección profunda en la incisión del esternón					↓

<sup>a</sup>Efectos en la morbilidad en todos los pacientes según «intención de tratar» (n = 1.200); efectos en la morbilidad y en la mortalidad en todos los pacientes que requirieron al menos 3 días en la UCC (n = 767).

y periférico frente a daños secundarios y mejoró la rehabilitación a largo plazo<sup>657</sup>. Es importante reseñar que el protocolo de control glucémico de Leuven, aplicado con anterioridad a una población predominantemente quirúrgica<sup>445</sup>, ha demostrado de manera reciente, en un gran ensayo clínico aleatorizado y controlado, ser igualmente efectivo en una población de pacientes no quirúrgicos ingresados en la UCI<sup>659</sup>. En el grupo de 1.200 pacientes analizados según «intención de tratar», la morbilidad disminuyó significativamente, con una incidencia menor de daño renal de reciente desarrollo, retirada más temprana de la ventilación mecánica y un menor período hasta el alta de la UCI y el hospital. En el grupo analizado según «intención de tratar», el tratamiento con insulina no modificó de forma significativa la mortalidad (mortalidad intrahospitalaria del 40,0 al 37,3%; p = 0,3). Este hecho no resultó sorprendente, dado que el estudio no estaba diseñado con un poder estadístico suficiente para valorar el objetivo de la mortalidad. En el grupo de pacientes de larga estancia (al menos 3 días en la UCI), para el que el estudio contaba con potencia estadística, el tratamiento intensivo con insulina redujo la mortalidad intrahospitalaria del 52,5% observado en el grupo de tratamiento convencional al 43,0% en el grupo de tratamiento intensivo con insulina (p = 0,009) y disminuyó la morbilidad de forma todavía más llamativa. En la tabla 17 se recogen de forma resumida los distintos ensayos clínicos sobre el tratamiento intensivo con insulina en el paciente crítico.

### Mecanismos subyacentes a la mejor evolución asociada al tratamiento intensivo con insulina

El análisis multivariable de regresión logística mostró que la hiperglucemia y una dosis alta de insulina se asocian con un alto riesgo de muerte<sup>665</sup>. De lo que se dedu-

ce que la mayor supervivencia observada en el grupo con tratamiento intensivo de insulina obedeció al control de la glucosa sanguínea y/o a los efectos metabólicos de la insulina que acompañan al control estricto de la glucemia, y no a la dosis absoluta de insulina administrada. La asociación entre mortalidad y dosis alta de insulina posiblemente se explica por una mayor resistencia a la insulina en los pacientes más graves, que presentan un mayor riesgo de muerte. El riesgo de muerte mantuvo claramente una relación lineal con el grado de hiperglucemia, pero sin un valor de corte determinado por debajo del cual no se obtuviesen más beneficios<sup>665</sup>. Los pacientes que recibieron tratamiento convencional con insulina y que desarrollaron hiperglucemia solamente moderada (6,1-8,3 mmol/l o 110-150 mg/dl) presentaron un menor riesgo de muerte que los que presentaron hiperglucemia severa (8,3-11,1 mmol/l o 150-200 mg/dl), mientras que presentaron un mayor riesgo de muerte que los pacientes en los que se mantuvieron valores de glucosa < 6,1 mmol/l (110 mg/dl) con tratamiento intensivo de insulina. Hay otros datos que también indican que la reducción de la mortalidad obedece al control glucémico/metabólico, más que a las dosis absolutas de insulina administrada<sup>649,666</sup>. El control estricto de la glucemia (< 6,1 mmol/l [110 mg/dl]) resultó igualmente crucial en la prevención de la polineuropatía, la bacteriemia, la anemia y el fallo renal agudo del paciente crítico<sup>665</sup>. Si bien resulta crucial evitar la hiperglucemia, es sorprendente que el hacerlo durante el período relativamente corto del tratamiento intensivo del paciente pueda prevenir el desarrollo de las complicaciones más temidas en el paciente crítico. Las células normales se autoprotegen de la hiperglucemia moderada mediante una regulación a la baja de los transportadores de glucosa<sup>667</sup>. Por otra parte, la hiperglucemia crónica origina complicaciones en los pacientes diabéticos en una escala temporal mucho mayor que el período durante el que fue necesario prevenir complicaciones po-

tencialmente letales durante los cuidados intensivos. Así, la hiperglucemia parece ser más tóxica de forma aguda en los pacientes críticos que en los pacientes diabéticos o en individuos sanos. En este proceso puede tener un papel la regulación al alza de la captación de glucosa insulín dependiente, mediada por los transportadores de glucosa GLUT-1, GLUT-2 o GLUT-3, que ocasiona una sobrecarga de glucosa celular<sup>668</sup>. Parte de la mejoría con el tratamiento intensivo de insulina podría, por tanto, explicarse por una prevención de la toxicidad de la glucosa<sup>658,668-671</sup>. Sin embargo, es posible que otros efectos de la insulina contribuyan a la mejor evolución observada<sup>668,669,671-673</sup>.

## ECONOMÍA SANITARIA Y DIABETES

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
El tratamiento hipolipemiente es una forma coste-efectiva de prevenir complicaciones.	I	A
Un control estricto de la hipertensión es coste-efectivo.	I	A

<sup>a</sup>Clase de recomendación.  
<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

### Estudios sobre el coste de la enfermedad

La aproximación más frecuente a la hora de valorar el impacto de la diabetes son los estudios sobre el coste de la enfermedad, que tienen como objetivo calcular el coste total asociado con una enfermedad<sup>679,680</sup>. El estudio CODE 2<sup>706</sup> se diseñó para estimar el coste sanitario total para los pacientes con DM2 en 8 países europeos mediante una metodología común. Se incluyó a pacientes de Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Holanda, España, Suecia y Reino Unido. Este estudio utilizó un diseño ascendente basado en la prevalencia, es decir, en el que se incluyeron todos los costes sanitarios implicados. Debido al alto impacto de las comorbilidades presentes en los pacientes con DM2, no es posible separar los recursos que son utilizados como consecuencia directa de la diabetes o de las otras enfermedades asociadas. Sólo resulta factible realizar tal tarea con métodos epidemiológicos, comparando a pacientes diabéticos y no diabéticos.

Se extremaron las precauciones para asegurar la consistencia en aspectos como la recogida de datos, su análisis y en el informe de resultados, de tal forma que este estudio constituye una oportunidad para realizar comparaciones entre distintos países. En la tabla 18 se muestra el coste total por país, el coste por paciente y el porcentaje de los costes sanitarios correspondientes a los pacientes diabéticos.

El coste sanitario total de los pacientes diabéticos en los países ascendió a 29.000 millones de euros. El coste per cápita osciló entre 1.305 € por paciente en Es-

**TABLA 18. Costes médicos directos de los pacientes con diabetes de tipo 2 en ocho países europeos y porcentaje de gastos sanitarios en los respectivos países (1998)**

País	Costes totales (en millones de euros)	Costes por paciente (euros)	Gastos sanitarios (%)
Bélgica	1.094	3.295	6,7
Francia	3.983	3.064	3,2
Alemania	12.438	3.576	6,3
Italia	5.783	3.346	7,4
Holanda	444	1.889	1,6
España	1.958	1.305	4,4
Suecia	736	2.630	4,5
Reino Unido	2.608	2.214	3,4
Todos los países	29.000	2.895	5,0

Tomada de Jonsson B<sup>706</sup>.

paña y 3.576 € en Alemania. Además, el porcentaje estimado del total de los costes sanitarios mostró una importante variación entre países, lo que indica que, pese al intento de garantizar una metodología similar en la recogida de datos, posiblemente hubo diferencias en la forma en la que el estudio se desarrolló en los distintos países. El menor valor correspondiente a Holanda podría reflejar bajos costes, aunque con más probabilidad representa un sesgo en los pacientes estudiados y/o una estimación muy baja de la prevalencia de DM2. También las diferencias en la definición de gasto sanitario en los distintos países puede ser un factor que cabe considerar al analizar las diferencias entre países.

### El coste de las complicaciones

Los resultados del estudio CODE-2 demuestran que el principal determinante de los costes en la diabetes no es la enfermedad como tal o su tratamiento, sino las complicaciones originadas por ella. En dicho estudio, los pacientes incluidos fueron divididos en libres de complicaciones, sólo con complicaciones microvasculares, sólo con complicaciones macrovasculares y con complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares. En los últimos 3 grupos, los costes relativos fueron 1,7; 2,0 y 3,5 veces mayores que los costes en los pacientes sin complicaciones<sup>707</sup>. El determinante fundamental del aumento de los costes fue el mayor gasto asociado con la hospitalización de los pacientes con complicaciones. Este hecho resulta natural, ya que los pacientes no son hospitalizados frecuentemente como consecuencia de su diabetes, mientras que el desarrollo de complicaciones macrovasculares, como el infarto de miocardio, conlleva una hospitalización inmediata. Las hospitalizaciones constituyen también el componente más importante del coste en el global de la muestra, lo que confirma una vez más la importan-

cia de las complicaciones. Resulta interesante resaltar que la medicación cardiovascular constituye la categoría individual más importante de medicamentos y representa aproximadamente un tercio del total de los costes farmacológicos. Todo ello supone más que el coste conjunto de la insulina y los antidiabéticos orales.

Es importante reseñar que el estudio CODE-2, al incluir únicamente los costes sanitarios directos, sólo recoge una parte del coste global de la diabetes. Las pérdidas en productividad originadas por baja laboral, la jubilación precoz y la mortalidad anticipada también conllevan un alto coste. En aquellos estudios en los que se ha considerado este componente, se calcula que supone hasta un 50% del total de los costes<sup>696,697</sup>.

### Coste-efectividad de la intervención

El control lipídico con estatinas en pacientes diabéticos ha sido estudiado en varios ensayos clínicos. En un subgrupo del estudio 4S, la relación coste-efectividad de tratar a pacientes diabéticos con 20-40 mg de simvastatina resultó estar muy por debajo de los valores de corte requeridos para ser un tratamiento coste-efectivo<sup>708</sup>. También se incluyó a pacientes diabéticos en el HPS, lo que indica un cociente de coste-efectividad aceptable para pacientes con este nivel de riesgo<sup>709</sup>. Un aspecto importante que cabe recordar en relación con estos estudios es que, en ellos, el coste de la simvastatina correspondía al del fármaco antes de que expirase la patente. Desde entonces, el precio disminuyó sustancialmente, lo que hace suponer que el uso de las estatinas en los diabéticos es coste-efectivo en la prevención secundaria y que se asocia con cocientes de coste-efectividad muy bajos en la prevención primaria.

Otro enfoque de la prevención de complicaciones macrovasculares es el control de la presión arterial. Esta aproximación ha sido objeto de estudio como parte del UKPDS, en el que se estudió el efecto de un control estricto de la presión arterial con bloqueadores beta e IECA. Un reciente análisis de coste-efectividad señaló que esta estrategia terapéutica se asociaba con cocientes de coste-efectividad muy bajos<sup>711</sup>.

En conclusión, los costes asociados con la diabetes constituyen una parte considerable de los recursos sanitarios empleados en Europa. Dado que el determinante más importantes del coste son las complicaciones derivadas de la enfermedad, resulta esencial realizar un tratamiento de las complicaciones originadas por ésta.

### BIBLIOGRAFÍA

1. DeFronzo RA. International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd ed. Chichester: John Wiley; 2004.

2. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979;28:1039-57.
3. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus, World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus Second Report. Geneva: World Health Organization; 1980.
4. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report no. 99.2. Geneva: World Health Organisation; 1999.
5. WHO Study Group on Diabetes Mellitus, World Health Organization. Diabetes mellitus report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization; 1985.
6. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-97.
7. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160-7.
8. Kuzuya T, Matsuda A. Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. *Diabetes Care*. 1997;20:219-20.
9. Laakso M, Pyorala K. Age of onset and type of diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8:114-7.
10. Gottsater A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Lernmark A, Sundkvist G. Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. *Diabetes Care*. 1993;16:902-10.
11. Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR, Koskela P, Vidgren G, Toivanen L, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-independent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet*. 1994;343:1383-5.
12. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1988;37:736-44.
13. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1862-8.
14. The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26:61-9.
15. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and two-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161:397-405.
16. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med*. 2004;164:2090-5.
17. Ward WK, Beard JC, Halter JB, Pfeifer MA, Porte D Jr. Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1984;7:491-502.
18. Pecoraro RE, Chen MS, Porte D Jr. Glycosylated hemoglobin and fasting plasma glucose in the assessment of outpatient glycaemic control in NIDDM. *Diabetes Care*. 1982;5:592-9.
19. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999;354:617-21.
20. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*. 2003;26:688-96.
21. The DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ*. 1998;317:371-5.
22. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998;21:518-24.

23. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:1414-31.
24. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
25. Engelgau MM, Colagiuri S, Ramachandran A, Borch-Johnsen K, Narayan KM. Prevention of type 2 diabetes: issues and strategies for identifying persons for interventions. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6:874-82.
26. Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1563-80.
27. Tuomilehto J, Lindstrom J. The major diabetes prevention trials. *Curr Diab Rep*. 2003;3:115-22.
28. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care*. 2003;26:2910-4.
29. Qiao Q, Hu G, Tuomilehto J, Nakagami T, Balkau B, Borch-Johnsen K, et al. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26:1770-80.
30. Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, et al, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2007;93:72-7.
31. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26:725-31.
32. Saaristo T, Peltonen M, Lindstrom J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2005;2:67-72.
33. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, et al. Longitudinal assessment of quality of life in patients with type 2 diabetes and self-reported erectile dysfunction. *Diabetes Care*. 2005;28:2637-43.
34. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening: The Kora survey 2000. *Diabetologia*. 2003;46:182-9.
35. Orchard TJ. The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med*. 1996;28:323-33.
36. King H, Rewers M, and WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Global Estimates for Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Adults. *Diabetes Care*. 1993;16:157-77.
37. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). *Diabetologia*. 2006;49:289-97.
38. Qiao Q et al. Epidemiology and geography of type 2 diabetes mellitus. En: DeFronzo QA et al, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Milan: John Wiley & Sons; 2004. p. 33-56.
39. Laakso M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48:937-42.
40. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group*. *Diabetes Care*. 2000;23:1516-26.
41. Lee ET, Keen H, Bennett PH, Fuller JH, Lu M. Follow-up of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes: general description and morbidity. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2:S3-13.
42. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2: S14-21.
43. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. 1996;19:689-97.
44. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Sarti C, et al. Incidence of cardiovascular disease in type 1 (insulindependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia*. 1998;41:784-90.
45. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353:2643-53.
46. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithline Kinder L, Ellis D, Becker DJ. Insulin resistance-related factors, but not glycaemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2003;26:1374-9.
47. Juutilainen A et al. Type 2 diabetes as a coronary heart disease equivalent: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005;28:2901-7.
48. Hu FB, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2001;161:1717-23.
49. Hu G, et al. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia*. 2005;48:856-61.
50. International Collaborative Group. Asymptomatic hyperglycaemia and coronary heart disease: a series of papers by the International Collaborative Group based on studies in fifteen populations. *J Chron Dis*. 1979;32:683-837.
51. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycaemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 1998; 21:236-9.
52. Barzilay JI, et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet*. 1999;354:622-5.
53. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P; Quartet [corrected] Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a doubleblind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:6068-76.
54. Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G, Hanefeld M, Brunetti P; QUARTET Study Group. A long-term comparison of pioglitazone and glizalide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, doubleblind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med*. 2005;22:399-405.
55. Borch-Johnsen K. The new classification of diabetes mellitus and IGT: a critical approach. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S86-93.
56. Fontbonne A, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia*. 1989;32:300-4.
57. Fuller JH, et al. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet*. 1980;1:1373-6.
58. Lowe LP, et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycaemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care*. 1997;20:163-9.
59. Rodriguez BL, et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: The Honolulu Heart Programme. *Diabetes Care*. 1999;22:1262-5.
60. Saydah SH, et al. Postchallenge hyperglycaemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes Care*. 2001;24: 1397-402.

61. Scheidt-Nave C, et al. Sex differences in fasting glycaemia as a risk factor for ischemic heart disease death. *Am J Epidemiol*. 1991;133:565-76.
62. Shaw JE, et al. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia*. 1999;42:1050-4.
63. Tominaga M, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999;22:920-4.
64. Coutinho M, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22:233-40.
65. Pyorala K, et al. Glucose tolerance and coronary heart disease: Helsinki Policemen Study. *J Chronic Dis*. 1979;32:729-45.
66. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycaemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) Study. A randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2006;29:765-70.
67. Saydah SH, et al. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the US. *Diabetes Care*. 2001;24:447-53.
68. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:608-17.
69. The DECODE Study Group. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care*. 1999;22:1667-71.
70. Chiasson JL, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486-94.
71. UKPDS, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837-53.
72. Hanefeld M, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577-1583.
73. Hanefeld M, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004;25:10-6.
74. Tunstall-Pedoe H, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90:583-612.
75. Tuomilehto J, Kuusasmaa K. WHO MONICA Project: assessing CHD mortality and morbidity. *Int J Epidemiol*. 1989;18 Suppl 1:S38-45.
76. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035-8.
77. Barrett-Connor EL, et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA*. 1991;265:627-31.
78. Juutilainen A, et al. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care*. 2004;27:2898-904.
79. Janghorbani M, et al. A prospective population based study of gender differential in mortality from cardiovascular disease and 'all causes' in asymptomatic hyperglycaemics. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:397-405.
80. Kanaya AM, et al. Glycaemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138:1-9.
81. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332:73-8.
82. Adams HP Jr, et al. Prevalence of diabetes mellitus among patients with subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*. 1984;41:1033-5.
83. Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol*. 1988;128:116-23.
84. Kittner SJ, et al. Black-white differences in stroke incidence in a national sample. The contribution of hypertension and diabetes mellitus. *JAMA*. 1990;264:1267-70.
85. Lehto S, et al. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke*. 1996;27:63-8.
86. Rodriguez BL, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Programme and the Framingham Study: a comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke*. 2002;33:230-6.
87. Tuomilehto J, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke*. 1996;27:210-5.
88. Wolf PA, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:312-8.
89. Yusuf HR, et al. Impact of multiple risk factor profiles on determining cardiovascular disease risk. *Prev Med*. 1998;27:1-9.
90. Ayala C, et al. Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age, 1995-1998. *Stroke*. 2002;33:1197-201.
91. Mohr JP, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology*. 1978;28:754-62.
92. Qureshi AI, et al. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1998;43:22-6.
93. Thorvaldsen P, et al. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Stroke*. 1995;26:361-7.
94. Longstreth WT Jr, et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2002;33:2376-82.
95. Vermeer SE, et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002;33:21-5.
96. Simpson RK Jr, et al. The influence of diabetes mellitus on outcome from subarachnoid hemorrhage. *Diabetes Res*. 1991;16:165-9.
97. Hu HH, et al. Prevalence of stroke in Taiwan. *Stroke*. 1989;20:858-63.
98. Oppenheimer SM, et al. Diabetes mellitus and early mortality from stroke. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1985;291:1014-5.
99. Kiers L, et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:263-70.
100. Kushner M, et al. Relation of hyperglycaemia early in ischemic brain infarction to cerebral anatomy, metabolism, and clinical outcome. *Ann Neurol*. 1990;28:129-35.
101. Toni D, et al. Does hyperglycaemia play a role on the outcome of acute ischaemic stroke patients? *J Neurol*. 1992;239:382-6.
102. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. I. Survival, causes of death, and complications. *Diabetologia*. 1978;14:363-70.
103. Fuller JH, Stevens LK, Wang SL. International variations in cardiovascular mortality associated with diabetes mellitus: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Ann Med*. 1996;28:319-22.
104. Matz K, et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. *Diabetes Care*. 2006;29:792-7.
105. Vancheri F, et al. Impaired glucose metabolism in patients with acute stroke and no previous diagnosis of diabetes mellitus. *QJM*. 2005;98:871-8.

106. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA*. 1999;281:1291-7.
107. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1999. *Diabetes Care*. 1999;22 Suppl 1:S1-14.
108. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
109. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
110. American College of Endocrinology. American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control. *Endocr Pract*. 2002;8 Suppl 1:1-82.
111. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, et al. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes Care*. 2005;28:1187-94.
112. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
113. Kylin E. Studies of the hypertension-hyperglycaemia hyperuricemia syndrome. (Studien ueber das hypertonie-hyperglykämiehyperurikämiesyndrom.) *Zentralblatt fuer Innere Medizin*. 1923;44:105-27.
114. Vague P. La différenciation sexuelle. Facteur déterminant des formes de l'obésité. *Press Med*. 1947;30:339-40.
115. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische syndrom. *Dtsch Ges Wesen*. 1981;36:545-51.
116. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:254-60.
117. Krotkiewski M, et al. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest*. 1983;72:1150-62.
118. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
119. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 1992;41:715-22.
120. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1999;83:F25-9.
121. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol*. 2000;152:908-11; discussion 912.
122. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
123. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
124. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002; 28:364-76.
125. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442-3.
126. Adult Treatment Panel III. Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
127. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
128. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome, 25-26 August 2002, Washington. *Diabetes Care*. 2003;26:933-9.
129. American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome, American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9:237-52.
130. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
131. Isomaa B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683-9.
132. Lakka HM, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288:2709-16.
133. The DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164:1066-76.
134. Juutilainen A, et al. Proteinuria and metabolic syndrome as predictors of cardiovascular death in non-diabetic and type 2 diabetic men and women. *Diabetologia*. 2006;49:56-65.
135. Resnick HE, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: The Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2003;26: 861-7.
136. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis*. 2004;173:309-14.
137. Hunt KJ, et al. National Cholesterol Education Programme versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1251-7.
138. Stern MP, et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004;27:2676-81.
139. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia*. 2006;49:41-8.
140. Wilson PW, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
141. Knuiman MW, Vu HT. Prediction of coronary heart disease mortality in Busselton, Western Australia: an evaluation of the Framingham, national health epidemiologic follow up study, and WHO ERICA risk scores. *J Epidemiol Community Health*. 1997;51:515-9.
142. Thomsen TF, et al. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol*. 2002;31:817-22.
143. Haq IU, et al. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart*. 1999;81:40-6.
144. D'Agostino RB Sr, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180-7.
145. Game FL, Jones AF. Coronary heart disease risk assessment in diabetes mellitus: a comparison of PROCAM and Framingham risk assessment functions. *Diabet Med*. 2001;18:355-9.
146. Bastuji-Garin S, et al. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens*. 2002;20:1973-80.

147. Cappuccio FP, et al. Application of Framingham risk estimates to ethnic minorities in United Kingdom and implications for primary prevention of heart disease in general practice: cross sectional population based study. *BMJ*. 2002;325:1271.
148. Hense HW, et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany: results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J*. 2003;24:937-45.
149. Empana JP, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J*. 2003;24:1903-11.
150. Conroy RM, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
151. EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. Life style and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22:554-72.
152. De Bacquer D, et al. Predictive value of classical risk factors and their control in coronary patients: a follow-up of the EUROASPIRE I cohort. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10:289-95.
153. Athyros VG, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Didangelos TP, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, et al; GREACE Study Collaborative Group. Early benefit from structured care with atorvastatin in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. *Angiology*. 2003;54:679-90.
154. Arampatzis CA, Goedhart D, Serruys P, Saia F, Lemos P, De Feyter P. Fluvastatin reduces the impact of diabetes on long-term outcome after coronary intervention: a Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) substudy. *Am Heart J*. 2005;149:329-35.
155. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al, CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical out-comes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;7:1213-25.
156. Jeppsson JO, Jerntorp P, Almer LO, Persson R, Ekberg G, Sundkvist G. Capillary blood on filter paper for determination of HbA<sub>1c</sub> by ion exchange chromatography. *Diabetes Care*. 1996;19:142-5.
157. The DECODE Study Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia*. 2004;47:2118-28.
158. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1981;282:1847-51.
159. Puska P, Tuomilehto J, Nissinen A, Vartiainen E. The North Karelia Project: 20 year results and experiences. Helsinki: National Public Health Institute; 1995.
160. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
161. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Sr, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004;292:2495-9.
162. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Rimoldi O, Betteridge DJ, Camici PG, Ferranini E. Mismatch between insulin-mediated glucose uptake and blood flow in the heart of patients with type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45:1404-9.
163. Silventoinen K, et al. The validity of the Finnish Diabetes Risk Score for the prediction of the incidence of coronary heart disease and stroke, and total mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12:451-8.
164. McNeill AM, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 2005;28:385-90.
165. Greenland P, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291:210-5.
166. Braunwald E. Shattuck lecture: cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997;337:1360-9.
167. Akosah KO, et al. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1475-9.
168. Brindle P, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ*. 2003;327:1267.
169. Orford JL, et al. A comparison of the Framingham and European Society of Cardiology coronary heart disease risk prediction models in the normative aging study. *Am Heart J*. 2002;144:95-100.
170. Knowler WC, et al. Preventing non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1995;44:483-8.
171. Costacou T, Mayer-Davis EJ. Nutrition and prevention of type 2 diabetes. *Annu Rev Nutr*. 2003;23:147-70.
172. Hu G, et al. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to risk for type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *Diabetologia*. 2003;46:322-9.
173. Hu G, et al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med*. 2004;164:892-6.
174. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia*. 1991;34:891-8.
175. Pan X, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20:537-44.
176. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Putka D, Betteridge DJ, Ferranini E, Camici PG. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes*. 2002;51:3020-4.
177. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006;152:27-38.
178. Chiasson JL, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*. 2002;359:2072-7.
179. Lindstrom J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): life style intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003;26:3230-6.
180. American Diabetes Association. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:742-9.
181. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) Study. *Diabetes Care*. 2006;29:1220-6.
182. Sawicki PT, Kaiser S, Heinemann L, Frenzel H, Berger M. Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus: an autopsy study. *J Intern Med*. 1991;229:489-92.
183. Wong ND, et al. Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;91:1421-6.
184. Glumer C, et al. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study. *Diabetes Care*. 2004;27:727-33.
185. Spijkerman AM, et al. The performance of a risk score as a screening test for undiagnosed hyperglycaemia in ethnic minority groups: data from the 1999 health survey for England. *Diabetes Care*. 2004;27:116-22.

186. Wei M, et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2000;132:605-11.
187. Hu FB, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med.* 2001;134:96-105.
188. Batty GD, et al. Physical activity and cause-specific mortality in men with Type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall study. *Diabet Med.* 2002;19:580-8.
189. Gregg EW, et al. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med.* 2003;163:1440-7.
190. Tanasescu M, et al. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation.* 2003;107:2435-9.
191. Hu G, et al. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to total and cardiovascular mortality among Finnish subjects with type 2 diabetes. *Circulation.* 2004;110: 666-73.
192. Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, et al. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J.* 2006;151:1194-204.
193. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26 Suppl. 1:S73-7.
194. Working Party of the international Diabetes Federation (European Region). Hypertension in people with Type 2 diabetes: knowledge-based diabetes-specific guidelines. *Diabet Med.* 2003;20:972-87.
195. Luscher TF, Vanhoutte PM. *the endothelium: modulator of cardiovascular function.* Boca Raton: CRC Press; 1991.
196. Luscher TF, Noll G. The endothelium in coronary vascular control. *Heart Dis.* 1995;3:1-10.
197. Wever RMF, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 1998;97:108-12.
198. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest.* 1991;87:1643-8.
199. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al. Acute hyperglycaemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation.* 1998;97:1695-701.
200. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial super-oxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 2000;404:787-90.
201. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation.* 2003;108:1527-32.
202. Hink U, Li H, Mollnau H, et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res.* 2001;88:E14-22.
203. Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2002;105:1656-62.
204. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells. *Circulation.* 2003;107:1017.
205. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and the ugly. *Am J Physiol.* 1996; 271:C1424-37.
206. Van der Loo B, Labugger R, Skepper JN, et al. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging. *J Exp Med.* 2000;192:1731-44.
207. Turko IT, Murad F. Protein nitration in cardiovascular diseases. *Pharmacol Rev.* 2002;54:619-34.
208. Milstien S, Katusic Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: implications for vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;263:681-4.
209. Vlassara H, Fuh H, Donnelly T, et al. Advanced glycation end-products promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits. *Mol Med.* 1995;1:447-56.
210. Tan KC, Chow WS, Ai VH, et al. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:1055-9.
211. Park L, Raman KG, Lee KJ, et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation end products. *Nat Med.* 1998;4:1025-31.
212. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, et al. Hyperglycaemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest.* 2001;108:1341-8.
213. Lin KY, Ito A, Asagami T, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation.* 2002;106:987-92.
214. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:567-74.
215. Uzuki LA, Poot M, Gerrity RG, et al. Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis: lack of direct growthpromoting effects of high glucose levels. *Diabetes.* 2001;50:851-60.
216. Fukumoto H, Naito Z, Asano G, et al. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 1998;5:29-35.
217. Bavenholm P, Proudler A, Tornvall P, et al. Insulin, intact and split proinsulin, and coronary artery disease in young men. *Circulation.* 1995;92:1422-9.
218. Adachi H, Hirai Y, Tsuruta M, et al. Is insulin resistance or diabetes mellitus associated with stroke? *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;51:215-23.
219. Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Evron W, et al. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. *JAMA.* 1995;273:1855-61.
220. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Seminars in medicine of the Beth Israel hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus: a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med.* 1996;21:777-83.
221. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999; 104:787-94.
222. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care.* 2001;24:89-94.
223. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. Are risk factors for conversion to NIDDM similar in high and low risk populations? *Diabetologia.* 1997;40:62-6.
224. Godsland IF, Jeffs JA, Johnston DG. Loss of beta-cell function as fasting glucose increases in the non-diabetic range. *Diabetologia.* 2004;47:1157-66.
225. Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2001;44:929-45.
226. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:493-500.
227. Yeckel CW, Taksali SE, Dziura J, Weiss R, Burgert TS, Sherwin RS, et al. The normal glucose tolerance continuum in obese youth: evidence for impairment in beta-cell function independent of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:747-754. Epub November 2, 2004.
228. Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;66 Suppl:S37-43.
229. Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev.* 1992;13:415-31.
230. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and b-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2002;32:14-23.

231. Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Gualdiro P, Saccomanno F, Gambardella A, et al. Lowering fatty acids potentiates acute insulin response in first degree relatives of people with type II diabetes. *Diabetologia*. 1998;41:1127-32.
232. Wallander M, Bartnik M, Efendic S, Hamsten A, Malmberg K, Ohrvik J, et al. Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study. *Diabetologia*. 2005;48:2229-35.
233. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1996;97:22-8.
234. Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B, et al. Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Diabetes Care*. 2002;25:1919-27.
235. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
236. Kelley DE, Simoneau JA. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1994;94:253-9.
237. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2001;135:447-59.
238. Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges SR, et al. Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to abnormal composition of HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2226-33.
239. Sniderman A, Thomas D, Marpole D, et al. Low density lipoprotein: a metabolic pathway for return of cholesterol to the splanchnic bed. *J Clin Invest*. 1978;61:867-73.
240. Tsai EC, Hirsch IB, Brunzell JD, et al. Reduced plasma peroxyl radical trapping capacity and increased susceptibility of LDL to oxidation in poorly controlled IDDM. *Diabetes*. 1994;43:1010-4.
241. Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1476-85.
242. Assert R, Scherk G, Bumbure A, et al. Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. *Diabetologia*. 2001;44:188-95.
243. Li Y, Woo V, Bose R. Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2+) homeostasis in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280: H1480-9.
244. Hafer-Macko CE, Ivey FM, Gyure KA, et al. Thrombomodulin deficiency in human diabetic nerve microvasculature. *Diabetes*. 2002;51:1957-63.
245. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, et al. Hyperglycaemia-induced thrombin formation in diabetes: the possible role of oxidative stress. *Diabetes*. 1995;44:924-8.
246. Ceriello A, Giugliano D, Quattraro A, et al. Evidence for a hyperglycaemia-dependent decrease of antithrombin III-thrombin complex formation in humans. *Diabetologia*. 1990;33:163-7.
247. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1114-20.
248. Pandolfi A, Cetrullo D, Polishuck R, et al. Plasminogen activator type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1378-82.
249. Taegtmeier H. Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation*. 2004;110:894-6.
250. Rodrigues B, Camm MC, McNeill GH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*. 1998;180:53-7.
251. Murray AG, Anderson RE, Watson GC, Radda GK, Clarke K. Uncoupling proteins in human heart. *Lancet*. 2004;364:1786-8.
252. Swan GW, Anker SD, Walton C, Godslend EF, Clark AL, Leyva F, et al. Insulin resistance in chronic failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30: 527-32.
253. Pogatsa G. Metabolic energy metabolism in diabetes: therapeutic implications. *Coron Artery Dis*. 2001;12 Suppl 1:S29-33.
254. Yokoyama I, Monomura S, Ohtake T, Yonekura K, Nishikawa J, Sasaki Y, et al. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30: 1472-7.
255. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Greenhouse JS, Thompson MA, Rohrbeck SC, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1661-9.
256. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, et al. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group: the epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 1992; 6:49-57.
257. O'Brien IA, O'Hara JP, Lewin IG, et al. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes: a controlled study based on heart rate variability. *Q J Med*. 1986;61:957-67.
258. A desktop to type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabetic Med*. 1999;16:716-30.
259. Vinik AI, Erbas T. Neuropathy. En: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, editors. *Handbook of exercise in diabetes*. Alexandria: American Diabetes Association; 2002. p. 463-96.
260. Hilsted J, Parving HH, Christensen NJ, et al. Hemodynamics in diabetic orthostatic hypotension. *J Clin Invest*. 1981;68:1427-34.
261. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology*. 1989;70:591-7.
262. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease. The Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2001;24: 1793-8.
263. Wackers FJT, Joung LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischaemia in asymptomatic diabetic subjects. The DIAD study. *Diabetes Care*. 2004;27:1954-61.
264. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, et al. Silent myocardial ischaemia in patients with diabetes. Who to screen. *Diabetes Care*. 1999;22:1396-400.
265. Vinik AL, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med*. 2001;68:928-44.
266. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304.
267. Gale EAM. Editorial: the myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia*. 2005;10:1873-5.
268. The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2005;355:1551-62.
269. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
270. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163:427-36.
271. Kereikes DJ, Willerson JT. Metabolic syndrome epidemic. *Circulation*. 2003;108:1552.
272. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, et al. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34:416-22.
273. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of car-

- diovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2002;25:1177-84.
274. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, et al. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol*. 1985;248:e286-91.
  275. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk*. 2000;7:325-31.
  276. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care*. 1999;22 Suppl 3:C10-3.
  277. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, et al. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis*. 2000;181 Suppl 3:S462-72.
  278. Jin W, Marchadier D, Rader DJ. Lipases and HDL metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13:174-8.
  279. Rocchini AP, Key J, Bondie D, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med*. 1989;321:580-5.
  280. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens*. 2001;19:523-8.
  281. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000;102:42-7.
  282. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities Study): a cohort study. *Lancet*. 1999;353:1649-52.
  283. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:327-34.
  284. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107:391-7.
  285. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasmin myocardial ischaemia-silent myocardial ischaemia-activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2002;51:1131-7.
  286. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
  287. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycaemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complication Trial. *Diabetes*. 1996;45:1289-98.
  288. Laakso M, Kuusisto J. Epidemiological evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med*. 1996;28: 415-8.
  289. Standl E, Balletshofer B, Dahl B, et al. Predictors of 10 year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project, *Diabetologia*. 1996;39: 1540-5.
  290. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141:421-31.
  291. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
  292. Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is or is it? *Lancet*. 1997;350 Suppl 1:S14-9.
  293. Standl E, Schnell O. A new look at the heart in diabetes mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia*. 2000;43:1455-69.
  294. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
  295. Stratton I, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
  296. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnoses of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1129-34.
  297. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A 1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004;141:413-20.
  298. Alberti KGMM, Balkau B, Standl E, et al. Type 2 diabetes and the metabolic syndrome in Europe. *Eur Heart J*. 2005;7 Suppl D:D1-26.
  299. Alberti KGMM. IDF Consensus on the metabolic syndrome: definition and treatment. 2005. Disponible en: [http:// www.idf.org/webcast](http://www.idf.org/webcast)
  300. Bonora E, Targher G, Formentini F, et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona diabetes complications study. *Diabetic Med*. 2002;21:52-8.
  301. Pastors JG, Warshaw H, Daly H, et al. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care*. 2002;25:608-13.
  302. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2518-39.
  303. UK Prospective Diabetes Study Group. Response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients (UKPDS 7). *Metabolism*. 1990;39:905-12.
  304. NICE. Technology Appraisal 60. Guidance on the use of patient-education models for diabetes. London: National Institute for Clinical Excellence; 2003. Disponible en: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
  305. Gary TL, Genkinger JM, Gualler E, et al. Metaanalysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *The Diabetes Educator*. 2003;29:488-501.
  306. Laaksonen DE, Lindstrom J, Lakka TA, et al. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes*. 2005;54:158-65.
  307. Diabetes Prevention Research Group. Impact of intensive life style and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Programme. *Diabetes Care*. 2005;28:888-94.
  308. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al. Evidence based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002; 25:148-298.
  309. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
  310. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabet*. 2003;27 Suppl. 2:1-140. Disponible en: <http://www.diabetes.ca>
  311. Sarol JN, Nicodemus NA, Tan KM, et al. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004) *Curr Med Res Opin*. 2005;21:173-83.
  312. Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care*. 2005;28: 1510-7.
  313. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care*. 2003;26:881-5.

314. Rihl J, Biermann E, Standl E. Insulinresistenz und typ 2-diabetes: Die IRIS-Studie. *Diabetes Stoffwechsel*. 2002;11:150-8.
315. Okkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabet Res Clin Pract*. 1995;28:103-17.
316. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
317. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, et al. Post-challenge plasma glucose and glycaemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA<sub>1c</sub> level. *Diabetes Care*. 2000;23:1830-4.
318. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;68:1096-105.
319. Reference taken out at proof stage.
320. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
321. Fava S, Aquilina O, Azzopardi J, et al. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med*. 1996;13:80-3.
322. Norhammar AM, Ryde'n L, Malmberg K. Admission plasma glucose, independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:1827-31.
323. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. *Circulation*. 1999;25:2626-32.
324. Otter W, Kleybrink S, Doering W, et al. Hospital outcome of acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2004;21:183-7.
325. Malmberg K, Ryde'n L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI) study: effects on mortality at 1 year. *Am Coll Cardiol*. 1995;26:57-65.
326. Malmberg, Ryde'n L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650-61.
327. Schnell O, Doering W, Schafer O, et al. Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. The Munich Registry. *Diabetes Care*. 2004;27:455-60.
328. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28 Suppl 1:S4-36.
329. Haring HU, Joost HG, Laube H, et al. Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. En: Scherbaum WA, Landgraf R, editors. *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Diabetes und Stoffwechsel*. 2003;12 Suppl 2. Disponible en: <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de> (updated 2004).
330. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. UKPDS 49. Glycaemic control with diet, sulphonylurea, metformin and insulin therapy in patients with type 2 diabetes: progressive requirement for multiple therapies. *JAMA*. 1999;281:2005-12.
331. Standl E, Fuchtenbusch M. The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion agent in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003;46 Suppl 1:M30-6.
332. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28:154-63.
333. Fuchtenbusch M, Standl E, Schatz H. Clinical efficacy of new thiazolidindiones and glinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocr Diab*. 2000;108:151-63.
334. Yki-Jarvinen H. Comparison of insulin regimens for patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Endocr Diabet*. 2000;7:175-83.
335. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
336. Turner RC, Millns H, Neil HAW, et al, for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23). *BMJ*. 1998; 316:823-8.
337. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, et al. LDL cholesterol as a strong risk predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL. The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:830-5.
338. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:213-9.
339. Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, et al. Dyslipidaemia and hypertriglyceridaemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM Diabetolo. *Diabetes*. 1997; 46:1354-9.
340. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, et al. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2000;43:148-55.
341. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). Randomized trial of cholesterol-lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet*. 1994;344:1383-9.
342. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*. 1997;20:614-20.
343. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Int Med*. 1999;159:2661-7.
344. Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361:2005-16.
345. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
346. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al, for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1424-35.
347. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical practice. Executive Summary. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
348. Grundy SM, Cleeman II, Merz CNB, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Programme. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.

349. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
350. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
351. Kharlip J, Naglieri R, Mitchell BD, Ryan KA, Donner TW. Screening for silent coronary heart disease in type 2 diabetes: clinical application of American Diabetes Association guidelines. *Diabetes Care*. 2006;29:692-4.
352. Koskinen P, Mantarri M, Manninen V, et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care*. 1992;15:820-5.
353. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*. 1999;241:410-8.
354. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med*. 2002;162:2597-604.
355. FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
356. Salomaa VV, Strandberg TE, Vanhanen H, Naukkarinen V, Sarna S, Miettinen TA. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men. *BMJ*. 1991;302:493-6.
357. Teuscher A, Egger M, Herman JB. Diabetes and hypertension. Blood pressure in clinical diabetic patients and a control population. *Arch Intern Med*. 1989;149:1942-5.
358. Baba T, Neugebauer S, Watanabe T. Diabetic nephropathy. Its relationship to hypertension and means of pharmacological intervention. *Drugs*. 1997;54:197-234.
359. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
360. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA*. 1997;278:2069-74.
361. Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310-5.
362. Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clin Cardiol*. 1995;18:301-5.
363. Leese GP, Vora JP. The management of hypertension in diabetes: with special reference to diabetic kidney disease. *Diabet Med*. 1996;13:401-10.
364. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-13.
365. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
366. Nilsson PM, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Cederholm J, for the Steering Committee of the National Diabetes Register in Sweden. Hypertension in diabetes: trends in clinical control in repeated national surveys from Sweden 1996-99. *J Hum Hypertens*. 2003;17:37-44.
367. Anselmino M, Bartnik M, Malmberg K, Ryde'n L, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* February 2007. En prensa. Disponible en: doi10.1097/01.hjr.0000199496.23838.83.
368. Curb D, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA*. 1996;276:1886-92.
369. Lievre M, Gueyffier F, Ekblom T, et al. INDANA Steering Committee. Efficacy of diuretics and -blockers in diabetic hypertensive patients: results from a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2000; 23 Suppl 2:B65-71.
370. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med*. 1999;340:677-84.
371. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L, Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med*. 2000; 160:211-20.
372. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
373. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet*. 2000;355: 253-9.
374. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*. 1998;338: 645-52.
375. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21:597-603.
376. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*. 2001;24:2091-6.
377. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;351:1941-51.
378. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:1004-10.
379. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet*. 1999;353:611-16.
380. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.

381. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration and normoglycaemia: Anti-Hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med.* 2005;165:1401-9.
382. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension: European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1011-53.
383. The Hypertension Detection and Follow-up Programme Cooperative Research Group. Mortality findings for stepped-care and referred-care participants in the hypertension detection and follow-up programme, stratified by other risk factors. *Prev Med.* 1985;14:312-35.
384. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens.* 2000;18:1671-5.
385. Hansson L, Hedner T, Lund-Johanson P, et al. Randomized trial of effects of calcium-antagonists compared with diuretics and (blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *Lancet.* 2000;356:359-65.
386. Mancia G, Brown M, Castaigne A, et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-Amizolid in hypertensive diabetics and non-diabetics in intervention as a goal in hypertension (INSIGHT). *Hypertension.* 2003;41:431-6.
387. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, et al. The enhanced prevention of cardiovascular events with an amlodipine-based regimen compared with an atenolol-based regimen. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906.
388. Norhammar A, Malmberg K, Ryden L, Tornvall P, Stenstrand U, Wallentin L; Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2003;24:838-44.
389. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, et al; GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med.* 2004;164:1457-63.
390. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey on the characteristic, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J.* 2002;23:1190-201.
391. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation.* 2000;102:1014-9.
392. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryde'n L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet.* 2002;359:2140-4.
393. Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A, Efendic S, Norhammar A, Silveira A, et al. Abnormal glucose tolerance: a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Intern Med.* 2004;256: 288-97.
394. Pyorala K, Lehto S, De Bacquer D, et al, on behalf of the EUROASPIRE I and II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic coronary heart disease patients. Findings from heart disease patients from EUROASPIRE I and II surveys. *Diabetologia.* 2004;47:1257-65.
395. Bartnik M, Ryde'n L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons ML, et al, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J.* 2004;25: 1880-90.
396. Bartnik M. Studies on prevalence, recognition and prognostic implications. Glucose regulation and coronary artery disease. Stockholm: Karolinska Institutet; 2005.
397. Lowel H, Koenig W, Engel S, Hormann A, Keil U. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia.* 2000;43:218-26.
398. Van Domburg RT, Van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1534-9.
399. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Nuller JE, Maclure M, Sherwood JB, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction. Comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2001;24:1422-7.
400. Timmer JR, Van der Horst IC, De Luca G, Ottervanger JP, Horntje JC, De Boer MJ, et al; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Comparison of myocardial perfusion after successful primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2005;95:1375-7.
401. Svensson AM, Abrahamsson P, McGuire DK, Dellborg M. Influence of diabetes on long-term outcome among unselected patients with acute coronary events. *Scand Cardiovasc J.* 2004; 38:229-34.
402. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, et al, for the GUSTO-I Investigators. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:171-9.
403. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb Study. GUSTO IIb Investigators. *Eur Heart J.* 2000;21:1750-8.
404. Gitt AK, Schiele R, Wienbergen H, Zeymer U, Schneider S, Gottwik MG, et al; MITRA Study. Intensive treatment of coronary artery disease in diabetic patients in clinical practice: results of the MITRA study. *Acta Diabetol.* 2003;40 Suppl 2: S343-7.
405. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:585-91.
406. Aguilar D, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, Skali H, McMurray JJ, et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial. *Circulation.* 2004;21:1572-8.
407. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, Chieffo C, et al. on behalf of GISSI-Prevenzione Investigators. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations. GISSI-Prevenzione mortality chart. *Eur Heart J.* 2001;22:2085-103.
408. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:816-23.
409. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ.* 1997;314:1512-5.
410. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation.* 1997;96:1152-6.

411. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, et al. on behalf of the ECLA Collaborative Group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA Glucose-Insulin-Potassium Pilot Trial. *Circulation*. 1998;98:2227-34.
412. Mehta SR, Eikelboom JW, Demers C, Maggioni AP, Commerford PJ, Yusuf S. Congestive heart failure complicating non-ST segment elevation acute coronary syndrome: incidence, predictors, and clinical outcomes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2005;83:98-103.
413. O'Connor MC, Hathaway WR, Bates ER, Leimberger JD, Simon KN, Kereiakes DJ, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients in whom congestive heart failure develops after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: development of a predictive model. *Am Heart J*. 1997;133:663-73.
414. Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL, Sacks FM, Arnold JM, Warnica JW, et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction. The CARE Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;42:1446-53.
415. Valeur N, Clemmensen P, Saunamaki K, Grande P, for the DANAMI-2 Investigators. The prognostic value of pre-discharge exercise testing after myocardial infarction treated with either primary PCI or fibrinolysis: a DANAMI-2 sub-study. *Eur Heart J*. 2005;26:119-27.
416. Campbell RWF, Wallentin L, Verheugt FWA, Turpie AGG, Maseri A, Klein W, et al. Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 1998;21:314-22.
417. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, et al; Task Force of the ESC. Acute coronary syndromes acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
418. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al; Task Force of the ESC. Acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23:1809-40.
419. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al; Third Joint Task Force of the European and other Societies. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. *Eur J Cardiovasc Preven Rehab*. 2003;10 Suppl 1:S1-78.
420. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 1999;16:716-30. Disponible en: <http://www.staff.ncl.ac.uk/Philip.home/guidelines>.
421. International Diabetes Association 2005. Clinical Guidelines Task Force: Global Guidelines for type 2 Diabetes. Disponible en: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>
422. Fibrinolytic Therapy Trialists (FFT) Collaborative Group. Indication for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343:311-22.
423. Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, Wallentin L, Boden WE, Spack R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;293:2908-17.
424. Stenstrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet*. 2002;359:1805-11.
425. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Naslund U, Stahle E, Swahn E, et al, and the FRISC-II Investigators. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1902-14.
426. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730-7.
427. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Rydén L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large scale studies. *Eur Heart J*. 1989;10:423-8.
428. Kjekshus J, Gilpin E, Blackey AR, Henning H, Ross J. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1990;11:43-50.
429. Jonas M, Reichel-Reiss H, Boyko V, Shotan A, et al. for the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1996;77:1273-7.
430. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res*. 1997;34:248-53.
431. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:489-97.
432. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are b-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J*. 2003;146:848-53.
433. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al; Task Force on Beta-Blockers of the ESC. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25:1341-62.
434. Gheorghide M, Goldsten S. B-blockers in the post-myocardial infarction patient. *Circulation*. 2002;106:394-8.
435. Held PYS, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ*. 1989;299:1187-892.
436. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-85.
437. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al, The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. The effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
438. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90:625-8.
439. Patrono CP, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J*. 2004;25:166-81.
440. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med*. 2004;164:2106-610.
441. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation*. 1997;96:4239-45.
442. Fox KM; EUROPEAN trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8.
443. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML; EUROPA Investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J*. 2005;26:1369-78.
444. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al; CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. The CREATEECLA trial group investigators. *JAMA*. 2005;293:437-46.

445. Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-67.
446. Wallner S, Watzinger N, Lindschinger M, et al. Effects of intensified life style modification on the need for further revascularization after coronary angioplasty. *Eur J Clin Invest.* 1999;29:372-9.
447. Favalaro RG, Effler DB, Groves LK, Sones FM, Fergusson DJ. Myocardial revascularization by internal mammary artery implant procedures. Clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1967;54:359-70.
448. Sheldon WC, Favalaro RG, Sones FM, Effler DB. Reconstructive coronary artery surgery. Venous autograft technique. *JAMA.* 1970;213:78-82.
449. Gruntzig A, Hirzel H, Goebel N, et al. Percutaneous transluminal dilatation of chronic coronary stenoses. First experiences. *Schweiz Med Wochenschr.* 1978;108:1721-3.
450. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation.* 1997;96:2551-6.
451. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:418-23.
452. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:1045-52.
453. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1995;91:979-89.
454. Van Belle E, Ketelers R, Bauters C, et al. Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: a key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation.* 2001;103:1218-24.
455. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation.* 1996;94:1818-25.
456. Laskey WK, Selzer F, Vlachos HA, et al, for the Dynamic Registry. Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with and without diabetes mellitus undergoing percutaneous catheter intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol.* 2002;90:1062-7.
457. Mehran R, Dangas GD, Kobayashi Y, et al. Short-and long-term results after multivessel stenting in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1348-54.
458. The BARI Investigators. Seven-year outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1122-9.
459. The BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation.* 1997;96:1761-9.
460. Detre KM, Guo P, Holubkov R, et al. Coronary revascularization in diabetic patients. A comparison of the randomized and observational components of the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation.* 1999;99:633-40.
461. Mathew V, Frye RL, Lennon R, Barsness GW, Holmes DR. Comparison of survival after successful percutaneous coronary intervention of patients with diabetes mellitus receiving insulin versus those receiving only diet and/or oral hypoglycaemic agents. *Am J Cardiol.* 2004;93:399-403.
462. Ong ATL, Aoki J, Van Mieghem CAG, et al. Comparison of short-(one month) and long-(twelve months) term outcomes of sirolimus-versus paclitaxel-eluting stents in 293 consecutive patients with diabetes mellitus (from the RESEARCH and T-SEARCH registries). *Am J Cardiol.* 2005;96:358-62.
463. Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Pelate C, Marshall WG. Risks of bilateral internal mammary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1990;49:210-7.
464. Milano CA, Kesler K, Archibald N, Sexton DJ, Jones RH. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery: risk factors and long-term survival. *Circulation.* 1995;92:2245-51.
465. Magee MJ, Dewey TM, Acuff T, et al. Influence of diabetes on mortality and morbidity: off-pump coronary artery bypass grafting versus coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:776-81.
466. Buceri J, Gummert JF, Walther T, et al. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;51:11-6.
467. Tang GH, Maganti M, Weisel RD, Borger MA. Prevention and management of deep sternal wound infection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;16:62-9.
468. Elezi S, Katrati A, Pache J, et al. Diabetes and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1866-73.
469. Marso SP, Giorgi LV, Johnson WL, et al. Diabetes mellitus is associated with a shift in the temporal risk profile of in-hospital death after percutaneous coronary intervention: an analysis of 25,223 patients over 20 years. *Am Heart J.* 2003;145:270-7.
470. The Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med.* 1996;335:217-25. Fe de erratas en: *N Engl J Med.* 1997;336:147.
471. Kurbaan AS, Bowker TJ, Ilsley CD, Sigwart U, Rickards AF, the CABRI Investigators. Difference in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am J Cardiol.* 2001;87:947-50.
472. Zhao XQ, Brown BG, Stewart DK, et al. Effectiveness of revascularization in the Emory angioplasty versus surgery trial. A randomized comparison of coronary angioplasty with bypass surgery. *Circulation.* 1996;93:1954-62.
473. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, Nanchahal K, Sculpher MJ, Buxton MJ, et al. Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. Randomized intervention treatment of angina. *Lancet.* 1998;352:1419-25.
474. Abizaid A, Costa MA, Centemero M et al, the ARTS Investigators. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients. Insights from the Arterial Revascularization Therapy Study. *Circulation.* 2001;104:533-8.
475. Rodríguez A, Bernardi V, Navia J, et al, for the ERACI II Investigators. Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:51-8.
476. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery Trial): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2002;360:965-70.
477. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, et al, Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study No.385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1555-66.
478. O'Neill WW. Multivessel balloon angioplasty should be abandoned in diabetic patients! *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:20-2.
479. Niles NW, McGrath PD, Malenka D, et al, Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Survival of patients

- with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1008-15.
480. Sabate M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, et al, DIABETES Investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation.* 2005;112:2175-83.
  481. Finn AV, Palacios IF, Kastrati A, Gold HK. Drug-eluting stents for diabetes mellitus. A rush to judgment? *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:479-83.
  482. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:922-8.
  483. Scheen AJ, Warzee F, Legrand VMG. Drug-eluting stents: a meta-analysis in diabetic patients. *Eur Heart J.* 2004;25:2167-8.
  484. Eefting F, Nathoe H, Van Dijk D, et al. Randomized comparison between stenting and off-pump bypass surgery in patients referred for angioplasty. *Circulation.* 2003;108:2870-6.
  485. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med.* 2005;352:2174-83.
  486. Gersh BJ, Frye RL. Methods of coronary revascularization: things may not be as they seem. *N Engl J Med.* 2005;352:2235-7.
  487. Marso SP, Ellis SG, Tuzcu EM, et al. The importance of proteinuria as a determinant of mortality following percutaneous coronary revascularisation in diabetics. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1269-77.
  488. Schwartz L, Kip KE, Frye RL, Alderman EL, Schaff HV, Detre KM. Coronary bypass graft patency in patients with diabetes in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation.* 2002;106:2652-8.
  489. Marso SP. Optimizing the diabetic formulary: beyond aspirin and insulin. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:652-61.
  490. Breeman A, Hordijk M, Lenzen M, et al. Treatment decisions in stable coronary artery disease in a broad range of European practices. Insights from the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *J Thor Cardiovasc Surg.* 2006;132:1001-9.
  491. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al, American College of Cardiology; American Heart Association task force on practice guidelines. Committee on the management of patients with chronic stable angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina, summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation.* 2003;107:149-58.
  492. Van Bergen PF, Deckers JW, Jonker JJ, Van Domburg RT, Azar AJ, Hofman A. Efficacy of long-term anticoagulant treatment in subgroups of patients after myocardial infarction. *Br Heart J.* 1995;74:117-21.
  493. Quinn MJ, Moliterno DJ. Diabetes and percutaneous intervention: the sweet smell of success? *Am Heart J.* 2003;145:203-5.
  494. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2004;25:190-8.
  495. Angeja BG, De Lemos J, Murphy SA, et al, TIMI Study Group. Impact of diabetes mellitus on epicardial and microvascular flow after fibrinolytic therapy. *Am Heart J.* 2002;144:649-56.
  496. O'Neill WW, De Boer MJ, Gibbons RJ, et al. Lessons from the pooled outcome of the PAMI, Zwolle and Mayo clinic randomized trials of primary angioplasty versus thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol.* 1998;10:4-10.
  497. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ, PCAT Collaborators. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J.* 2003;145:47-57.
  498. Zijlstra F, Hoorntje JC, De Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999;341:1413-9.
  499. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:946-53.
  500. Van Belle E, Abolmaali K, Bauters C, McFadden EP, Lablanche J-M, Bertrand ME. Restenosis, late vessel occlusion and left ventricular function six months after balloon angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:476-85.
  501. Malmberg K, Rydén L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 1988;9:259-64.
  502. Hsu LF, Mak KH, Lau KW, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with primary angioplasty or fibrinolysis. *Heart.* 2002;88:260-5.
  503. Thomas K, Ottervanger JP, De Boer MJ, Suryapranata H, Hoorntje JC, Zijlstra F. Primary angioplasty compared with thrombolysis in acute myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care.* 1999;22:647-9.
  504. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Comparison of two treatments for multivessel coronary artery disease in individuals with diabetes (FREEDOM). Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00086450>.
  505. Kapur A, Malik IS, Bagger JP, et al. The Coronary Artery Revascularisation in Diabetes (CARDia) trial: background, aims, and design. *Am Heart J.* 2005;149:13-9.
  506. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:1115-49.
  507. Von Bibra, Thrainsdottir IS, Hansen A, Dounis V, Malmberg K, Rydén L. Tissue Doppler imaging for the detection and quantification of myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2005;2:24-30.
  508. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26: 2081-7.
  509. Zannad F, Briançon S, Juillière Y et al, the EPICAL Investigators. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:734-42.
  510. Kristiansson K, Sigfusson N, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Glucose tolerance and blood pressure in a population-based cohort study of males and females: the Reykjavik Study. *J Hypertens.* 1995;13:581-6.
  511. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Engl J Med.* 1971;285:1441-6.
  512. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care.* 2004;27:1879-84.
  513. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women. NHANES I Epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.* 2001;161:996-1002.
  514. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men: morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med.* 2001;249:253-61.
  515. Mosterd A, Hoes AW, De Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 1999;20:447-55.
  516. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The association between glu-

- cose abnormalities and heart failure in the population based Reykjavik Study. *Diabetes Care*. 2005;28:612-6.
517. Johansson S, Wallander MA, Ruigomez A, Garcia Rodríguez LA. Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:225-31.
  518. Remes J, Reunanen A, Aromaa A, Pyorala K. Incidence of heart failure in eastern Finland: a population-based surveillance study. *Eur Heart J*. 1992;13:588-93.
  519. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34:29-34.
  520. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al, on behalf of the Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *Diabetes Med*. 1997;23:213-8.
  521. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, De Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2001;22:1318-27.
  522. De Groot P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25:656-62.
  523. Thrainsdóttir IS, Aspelund T, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Thorgeirsson G, et al. Glucose abnormalities and heart failure predict poor prognosis in the population based Reykjavik Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12:465-71.
  524. Solang L, Malmberg K, Rydén L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1999;20:789-95.
  525. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821-8.
  526. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation*. 1992;86:431-8.
  527. Konstam MA, Patten RD, Thomas I, Ramahi T, La Bresh K, Goldman S, et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function substudy. *Am Heart J*. 2000;139:1081-7.
  528. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1987;316:1429-35.
  529. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. on behalf of the ELITE II Investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE-II. *Lancet*. 2000;355:1582-7.
  530. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
  531. Rydén L, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Efficacy and safety of highdose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J*. 2000;21:1967-78.
  532. Pfeffer M, Braunwald E, Moye AL, et al, on behalf of the SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
  533. Moye LA, Pfeffer MA, Wun CC, et al. Uniformity of captopril benefit in the SAVE study: subgroup analysis. Survival and ventricular enlargement study. *Eur Heart J*. 1994;15 Suppl B:2-8.
  534. Herings RMC, De Boer A, Stricker BHC, Leufkens HGM, Porcius A. Hypoglycaemia associated with the use of inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *Lancet*. 1996;345:1195-8.
  535. Morris AD, Boyle DIR, McMahon AD, et al. ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20:1363-79.
  536. Dickstein K, Kjekshus J; the OPTIMAAL Steering Committee, for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Lancet*. 2002;360:752-60.
  537. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazques EJ, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
  538. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative Trial. *Lancet*. 2003;362:772-6.
  539. Opie LH, Thomas M. Propranolol and experimental myocardial infarction: substrate effects. *Postgrad Med J*. 1976;52 Suppl 4:124-33.
  540. Davila-Roman VG, Vedala G, Herrero P, De las Fuentes L, Rogers JG, Kelly DP, et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:271-7.
  541. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
  542. Hjalmarsen S, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. for the MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA*. 2000;283:1295-302.
  543. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, et al; MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*. 2005;149:159-67.
  544. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8.
  545. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al, for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7-13.
  546. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57:601-9.
  547. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al; for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.
  548. Parsonage WA, Hetmanski D, Cowley AJ. Beneficial haemodynamic effects of insulin in chronic heart failure. *Heart*. 2001;85:508-13.
  549. McNulty PH, Pfau S, Deckelbaum LI. Effect of plasma insulin level on myocardial blood flow and its mechanism of action. *Am J Cardiol*. 2000;85:161-5.
  550. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2005;149:168-74.

551. Khoury VK, Haluska B, Prins J, Marwick TH. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Heart*. 2003;89:61-5.
552. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2004. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S5-19.
553. Schmidt-Schweda S, Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure. *Clin Sci*. 2000;99:27-35.
554. Fragasso G, Piatti PM, Monti L, Pallosi A, Setola E, Puccetti P, et al. Short-and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2003;146:E18.
555. Thrainsdottir IS, Von Bibra H, Malmberg K, Ryden L. Effects of trimetazidine on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:101-8.
556. Lewis JF, DaCosta M, Wargowich T, Stacpoole P. Effects of dichloroacetate in patients with congestive heart failure. *Clin Cardiol*. 1998;21:888-9.
557. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
558. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the An-Ticoagulation and Risk Factors in Atrial fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
559. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM. Silent myocardial ischaemia. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74:236-41.
560. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96:2455-61.
561. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*. 1999;99:3028-35.
562. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995;98:476-84.
563. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840-4.
564. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet*. 1987;1:526-9.
565. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449-57.
566. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147:1561-4.
567. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke*. 1994;25:1157-64.
568. Davis TME, Millns H, Stratton IM, Holman RR, Turner RC, for the UK Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Arch Intern Med*. 1999;159:1097-103.
569. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen ATRIAL FIBRILLATION-SAK Study. *Lancet*. 1989;1:175-9.
570. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C, for the CTRIAL FIBRILLATIONA Study Coinvestigators. Canadian Atrial fibrillation Anticoagulation (CATRIAL FIBRILLATIONA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:349-55.
571. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1990;323:1505-11.
572. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke*. 1999;30:1223-9.
573. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al, for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1992;327:1406-12.
574. The Stroke Prevention in Atrial fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. 1. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med*. 1992;116:1-5.
575. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Asinger RW, Safford R, et al, for the Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (the Stroke Prevention in Atrial fibrillation [SPATRIAL FIBRILLATION-III] Study). *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:1080-7.
576. Illien S, Maroto-Jarvinen S, Von der Recke G, Hammerstingl C, Schmidt H, Kuntz-Hehner S, et al. Atrial fibrillation: relation between clinical risk factors and transthoracic echocardiographic risk factors for thromboembolism. *Heart*. 2003;89:165-8.
577. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131:492-501.
578. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*. 2001;119:S194-206.
579. SPATRIAL FIBRILLATION Investigators. The Stroke Prevention in Atrial fibrillation III Study: rationale, design and patient features. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1997;5:341-53.
580. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of atrial fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.
581. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003;290:1049-56.
582. Gage BF, Van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BSP, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation. Stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*. 2004;110:2287-92.
583. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2006;27:1979-2030.
584. Singer DE, Albers GW, Dalen JA, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:429-56.
585. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001;22:1374-450.
586. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J*. 1998;136:205-12.
587. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation*. 2003;107:2096-101.
588. Curb JD, Rodríguez BL, Burchfiel CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Related articles. Sudden death, impaired glucose tolerance.

- rance, and diabetes in Japanese American men. *Circulation*. 1995;91:2591-5.
589. Balkau B, Jouven X, Ducimetiere P, Eschwege E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet*. 1999;354:1968-9.
  590. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2005;26:2142-7.
  591. Cosentino F, Egidy Assenza G. Diabetes and inflammation. *Herz*. 2004;29:749-59.
  592. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJM. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med*. 1991;79:495-502.
  593. Forsen A, Kangro M, Sterner G, Norrgren K, Thorsson O, Wollmer P, et al. A 14-year prospective study of autonomic nerve function in Type 1 diabetic patients: association with nephropathy. *Diabet Med*. 2004;21:852-8.
  594. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:175-81.
  595. Rozanski GJ, Xu Z.A metabolic mechanism for cardiac K<sub>v</sub> channel remodelling. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29:132-7.
  596. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med*. 1980;49:95-108.
  597. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Bertelsmann FW, Kostense PJ, Stehouwer CD, et al. Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 2000;43:561-70.
  598. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM, et al. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia*. 1991;34:182-85.
  599. Navarro X, Kennedy WR, Lowenson RB, et al. Influence of pancreas transplantation on cardiorepiratory reflexes, nerve conduction and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1990;39: 802-6.
  600. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, et al. Association of hyperglycaemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2000;86:309-12.
  601. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, et al; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*. 2005;28:668-74.
  602. Suarez GA, Clark VM, Norell JE, Kottke TE, Callahan MJ, O'Brien PC, et al. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:240-5.
  603. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570-81.
  604. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:185-92.
  605. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation*. 1995;91:1472-9.
  606. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, et al. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001;24:1433-7.
  607. Mozes G, Keresztury G, Kadar A, Magyar J, Sipos B, Dzsiniich S, et al. Atherosclerosis in amputated legs of patients with and without diabetes mellitus. *Int Angiol*. 1998;17:282-6.
  608. Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennett PH. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia*. 1988;31:16-23.
  609. Dormandy JA, Rutherford RB; TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC), Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg*. 2000;31:S1-296.
  610. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2005;366:1725-35.
  611. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*. 2001;344:1608-21.
  612. Hess H, Mietaschik A, Deichsel G. Drug induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease: a prospective double blind arteriographic controlled trial. *Lancet*. 1985;1:416-9.
  613. Caprie Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
  614. Kalani M, Apelqvist J, Blomback M, et al. Effect of dalteparin on healing of chronic foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease: a prospective, randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Diabetes Care*. 2003;26: 2575-80.
  615. Loosemore T, Chalmers T, Dormandy J. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol*. 1994;13:133-42.
  616. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia*. 1995;38:1061-8.
  617. Mankovsky BN, Ziegler D. Stroke in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20:268-87.
  618. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless ME, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care*. 1999; 22:1077-83.
  619. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M, et al. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke*. 1996;27:2033-9.
  620. Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, Partanen KP, Uusitupa MI. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1996;27:1316-8.
  621. Transient ischemic attack and stroke in a community-based diabetic cohort. *Mayo Clin Proc*. 1983;58:56-8.
  622. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM, Slater SD, Burden AC, Botha JL, et al. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke*. 2003;34:418-21.
  623. Johnston CS, Sidney S, Bernstein AL, Gress DR. A comparison of risk factors for recurrent TIA and stroke in patients diagnosed with TIA. *Neurology*. 2003;28:280-5.
  624. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
  625. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes (Technical review). *Diabetes Care*. 1997;20:1767-71.
  626. Sivenius J, Laakso M, Piekkinen Sr, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study: effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention of stroke. *Stroke*. 1992;23:851-4.
  627. Diener F, Coccheri S, Libretti A, et al. European stroke prevention study. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1-13.
  628. Diener F, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-7.
  629. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al, for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354: 1706-17.
  630. Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:929-35.

631. Imray CH, Tiivas CA. Are some strokes preventable? The potential role of transcranial doppler in transient ischaemic attacks of carotid origin. *Lancet Neurol.* 2005;4:580-6.
632. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for health care professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Stroke.* 2001;32:280-93.
633. Tu JV, Wang H, Bowyer B, Green L, Fang J, Kucey D. Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy. Observations from the Ontario Carotid Endarterectomy Registry. *Stroke.* 2003;34:2568-73.
634. Goodney PP, Schermehorn ML, Powell RJ. Current status of carotid artery stenting. *J Vasc Surg.* 2006;43:406-11.
635. Wardlaw JM, Del Zoppo GJ, Yamaguchi T. Thrombolysis in acute ischemic stroke (Cochrane review). En: *The Cochrane Library, Issue 2.* Oxford Update Software, 2002.
636. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, et al. Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke.* 2003;34:101-4.
637. European Stroke Initiative Executive and Writing Committee. The European stroke initiative recommendations for stroke management: update 2003. *Cerebrovasc Dis.* 2003;314:1303-6.
638. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1999;21:69-78.
639. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycaemia. *Crit Care Clin.* 2001;17:107-24.
640. Hill M, McCallum R. Altered transcriptional regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase in rats following endotoxin treatment. *J Clin Invest.* 1991;88:811-6.
641. Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2001;101:739-47.
642. Watt MJ, Howlett KF, Febbraio MA, et al. Adrenalin increases skeletal muscle glycogenolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans. *J Physiol.* 2001;534:269-78.
643. Flores EA, Istfan N, Pomposelli JJ, et al. Effect of interleukin-1 and tumor necrosis factor/cachectin on glucose turnover in the rat. *Metabolism.* 1990;39:738-43.
644. Sakurai Y, Zhang XJ, Wolfe RR. TNF directly stimulates glucose uptake and leucine oxidation and inhibits FFA flux in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1996;270:E864-72.
645. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology.* 1992;130:43-52.
646. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000;355:773-8.
647. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, et al. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2003;146:351-8.
648. Suematsu Y, Sato H, Ohtsuka T, et al. Predictive risk factors for delayed extubation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Heart Vessels.* 2000;15:214-20.
649. Krinsley JS. Association between hyperglycaemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1471-8.
650. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycaemia in critically ill children. *J Pediatr.* 2005;146:30-4.
651. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke.* 2001;32:2426-32.
652. Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycaemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery.* 2000;46:335-42.
653. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham M, et al. The impact of hyperglycaemia on patients with severe brain injury. *J Trauma.* 2005;58:47-50.
654. Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission hyperglycaemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma.* 2003;55:33-8.
655. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, et al. Relationship of early hyperglycaemia to mortality in trauma patients. *J Trauma.* 2004;56:1058-62.
656. Gore DC, Chinkes D, Hegggers J, et al. Association of hyperglycaemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma.* 2001;51:540-4.
657. Ingels C, Debaveye Y, Milants I, Buelens E, Peeraer A, Devriendt Y, et al. Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: impact on 4-years survival, dependency on medical care, and quality-of-life. *Eur Heart J.* 2006;27:2716-24.
658. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bex P, et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology.* 2005;64:1348-53.
659. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354:449-61.
660. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:992-1000.
661. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycaemic control. *Endocr Pract.* 2004;10 Suppl 2:46-52.
662. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycaemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract.* 2004;10 Suppl 2:21-33.
663. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Attempting to maintain normoglycaemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycaemia. *Anesth Analg.* 1999;89:1091-5.
664. Carvalho G, Moore A, Qizilbash B, et al. Maintenance of normoglycaemia during cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2004;99:319-24.
665. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycaemic control. *Crit Care Med.* 2003;31:359-66.
666. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA.* 2003;290:2041-7.
667. Klip A, Tsakiridis T, Marette A, Ortiz PA. Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEB J.* 1994;8:43-53.
668. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest.* 2004;114:1187-95.
669. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, et al. Strict blood glucose control with insulin in critically ill patients protects hepatocytic mitochondrial ultrastructure and function. *Lancet.* 2005;365:53-9.
670. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest.* 2005;115:2277-86.
671. Weekers F, Giuletti A-P, Michalaki M, et al. Endocrine and immune effects of stress hyperglycaemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology.* 2003;144:5329-38.
672. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, et al. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycaemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:219-26.
673. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, et al. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients, as indicated by circulating mannose-binding lectin and C-reactive protein levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1082-8.
674. Das UN. Insulin: an endogenous cardioprotector. *Curr Opin Crit Care.* 2003;9:375-83.

675. Jonassen A, Aasum E, Riemersma R, et al. Glucose-insulin-potassium reduces infarct size when administered during reperfusion. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2000;14:615-23.
676. Gao F, Gao E, Yue T, et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischaemia-reperfusion: the role of PI3-kinase, Akt and eNOS phosphorylation. *Circulation.* 2002;105:1497-502.
677. Jonassen A, Sack M, Mjos O, Yellon D. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signalling. *Circ Res.* 2001;89:1191-8.
678. Bothe W, Olschewski M, Beyersdorf F, Doenst T. Glucose-insulinpotassium in cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1650-7.
679. Pagano E, Brunetti M, Tediosi F, et al. Costs of diabetes. A methodological analysis of the literature. *Pharmacoeconomics.* 1999;15:583-95.
680. Songer TJ. The economic costs of NIDDM. *Diabetes Metab Rev.* 1992;8:389-404.
681. American Diabetes Association. Direct and indirect costs of diabetes in the United States in 1987. Alexandria: ADA; 1987.
682. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1994;17:616-23.
683. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. *Diabetes Care.* 1998;21:296-309.
684. Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care.* 2003;26:917-32.
685. Huse DM, Oster G, Killen AR, et al. The economic costs of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA.* 1989;262:2708-13.
686. Kegler MC, Lengerich EJ, Norman M, et al. The burden of diabetes in North Carolina. *N Engl Med J.* 1995;56:141-4.
687. Rubin RJ, Altman WM, Mendelson DN. Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:809A-809F.
688. Warner DC, McCandless RR, De Nino LA, et al. Costs of diabetes in Texas, 1992. *Diabetes Care.* 1996;19:1416-9.
689. Barcelo A, Aedo C, Rajpathak S, et al. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull WHO.* 2003;81:19-27.
690. Chale SS, Swai AB, Mujinja PG, et al. Must diabetes be a fatal disease in Africa? Study of costs of treatment. *BMJ.* 1992;304:1215-8.
691. Dawson KG, Gomes D, Gerstein H, et al. The economic cost of diabetes in Canada, 1998. *Diabetes Care.* 2002;25:1303-7.
692. Lin T, Chou P, Lai MS, et al. Direct costs-of-illness of patients with diabetes mellitus in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001; 54 Suppl 1:S43-6.
693. McKendry JB. Direct costs of diabetes care: a survey in Ottawa, Ontario 1986. *Can J Public Health.* 1989;80:124-8.
694. Phillips M, Salmeron J. Diabetes in Mexico: a serious and growing problem. *World Health Stat Q.* 1992;45:338-46.
695. Gerard K, Donaldson C, Maynard AK. The cost of diabetes. *Diabet Med.* 1989;6:164-70.
696. Gray A, Fenn P, McGuire A. The cost of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in England and Wales. *Diabet Med.* 1995;12:1068-76.
697. Henriksson F, Jonsson B. Diabetes: the cost of illness in Sweden. *J Intern Med.* 1998;244:461-8.
698. Henriksson F, Agardh CD, Berne C, et al. Direct medical costs for patients with type 2 diabetes in Sweden. *J Intern Med.* 2000; 248:387-96.
699. Jonsson B. Diabetes: the cost of illness and the cost of control. An estimate for Sweden 1978. *Acta Med Scand Suppl.* 1983; 671:19-27.
700. Kangas T, Aro S, Koivisto VA, et al. Structure and costs of health care of diabetic patients in Finland. *Diabetes Care.* 1996;19: 494-7.
701. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, et al. The costs of type 2 diabetes mellitus in Italy: a CODE-2 sub-study. *Treat Endocrinol.* 2003;2:121-33.
702. Oliva J, Lobo F, Molina B, et al. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care.* 2004;27:2616-21.
703. Spri, Diabetesvården i vagskalen. Yngre och medelålders diabetiker rapporterar om vardtnyttjande, ekonomi och kvalitet. Spri rapport 451. ISSN 0586-1691. 1997, Spri: Stockholm.
704. Triomphe A, Flori YA, Costagliola D, et al. The cost of diabetes in France. *Health Policy.* 1988;9:39-48.
705. Jonsson B. Health economic aspects of diabetes. *Endocrinol Metab.* 1997;4 Suppl B:135-7.
706. Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia.* 2002;45:S5-12.
707. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia.* 2002;45:S13-7.
708. Jonsson B, Cook JR, Pedersen TR. The cost-effectiveness of lipid lowering in patients with diabetes: results from the 4S trial. *Diabetologia.* 1999;42:1293-301.
709. Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, et al. Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomized trial in 20,536 individuals. *Lancet.* 2005;365:1779-85.
710. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, et al. Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72). *Diabetologia.* 2005;48:868-77.
711. Casciano J, Doyle J, Casciano R, et al. The cost-effectiveness of doxazosin for the treatment of hypertension in type II diabetic patients in the UK and Italy. *Int J Clin Pract.* 2001;55:84-92.